

THÈSE
pour le
DOCTORAT EN PHARMACIE
(DIPLOME D'UNIVERSITÉ)

par
Henri CHIBRET
Pharmacien
né le 29 Juin 1940, à Clermont-Ferrand

présentée et soutenue publiquement au mois de Janvier 1969

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE TOXICOLOGIQUE-PHARMACOLOGIQUE
DU C 147 A (Difrarel Sédatif).

Président : M. BASTIDE, *Professeur*
Membres du Jury : MM. TERRASSE, *Professeur*
POURRAT, *Professeur*
TRONCHE, *Professeur*
DORIER, *Chargé de Cours*

IMPRIMERIE REIX
54, boulevard Berthelot
CLERMONT-FERRAND

1969



Digitized by the Internet Archive
in 2026

THÈSE

pour le

DOCTORAT EN PHARMACIE (DIPLOME D'UNIVERSITÉ)

par

Henri CHIBRET

Pharmacien

né le 29 Juin 1940, à Clermont-Ferrand

présentée et soutenue publiquement au mois de Janvier 1969

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE TOXICOLOGIQUE-PHARMACOLOGIQUE
DU C 147 A (Difrarel Sédatif).

Président : M. BASTIDE, *Professeur*

Membres du Jury : MM. TERRASSE, *Professeur*

POURRAT, *Professeur*

TRONCHE, *Professeur*

DORIER, *Chargé de Cours*



UNIVERSITÉ DE CLERMONT-FERRAND

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

DOYEN :
G. MEYNIEL

ASSESSEUR :
M. COULET

DIRECTEUR HONORAIRE :
M. MERLE

DOYEN HONORAIRE :
M. CUVELIER

PROFESSEURS HONORAIRES :
Mme BLANQUET
MM. BUREAU, GAUTHIER,
POMMÉ

I. — PROFESSEURS TITULAIRES

MM.	BARRIER	Clinique chirurgicale A
	BASTIDE	Chimie biologique et Pharmacodynamie
	BAUDON	Clinique obstétricale
	BERGER	Chimie analytique
	BERGERON	Pathologie médicale
	COULET	Botanique et Microbiologie
	CUVELIER	Hydrologie et Climatologie
	DASTUGUE	Biochimie médicale
	DAUPHIN	Chimie pharmaceutique et Toxicologie
	DELAGE	Anatomie pathologique
	FEBVRE	Pharmacie galénique
	GRAS	Clinique médicale
	JACQUEMET	Technique chirurgicale
	JALLUT	Sémiologie médicale
	LATAIX	Pathologie chirurgicale
	MERCIER	Anatomie
	MEYNIEL	Biophysique médicale
	MOLINA	Clinique pneumo-phthisiologique
	PETIT	Médecine légale et Médecine sociale
	POROT	Clinique neurologique et psychiatrique
	POURRAT	Matière médicale
Mlle	RAMPON	Thérapeutique
MM.	ROUHER	Clinique ophtalmologique
	TERRASSE	Clinique médicale B
	THIEBLot	Physiologie
	THOMAS	Clinique oto-rhino-laryngologique
	TRONCHE	Pharmacie chimique
	TURCHINI	Histologie et Embryologie
	VAURS	Bactériologie et Hygiène
	WILLEMIN-CLOG	Clinique médicale infantile

II. — PROFESSEURS TITULAIRES A TITRE PERSONNEL

MM. CHAMPEIX	Médecine légale et Médecine du Travail
VIALLET	Electro-radiologie

III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE

MM. ALFIERI	Biophysique médicale
CLUZEL	Bactériologie
DUCHENE-MARULLAZ	Physiologie
GERMAIN	Clinique chirurgicale B
MENUT	Pédiatrie et Puériculture

IV. — MAITRES DE CONFERENCES AGRÉGÉS

M. N... ..	Anatomie
Mlle CHATONIER	Chimie minérale et Minéralogie
Mme GAILLARD	Physique pharmaceutique
Mme MOINADE	Médecine générale et Thérapeutique
M. PIGNIDE	Médecine générale
Mme POURRAT	Botanique
M. VENRIES	
DE LAGUILLAUMIE	Anatomie pathologique

V. — AGRÉGÉS

MM. FOURRIER	Orthopédie
HOUDARD	Chirurgie générale
JANNY	Neuro-chirurgie
RENARD	Pneumo-phtisiologie
TOURNILHAC	Neurologie et Psychiatrie

VI. — DELEGUES DANS LES FONCTIONS DE MAITRES DE CONFERENCES

MM. N... ..	Matière médicale
MALET	Histologie et embryologie
MARCHEIX	Médecine générale et Thérapeutique
PLAGNE	Cancérologie

Attaché Principal : M. BERTHON

Conservateur de la Bibliothèque : M. ARCHIMBAUD

La Faculté décide que les opinions émises dans les travaux et mémoires présentés à l'occasion d'une soutenance de thèse de doctorat en médecine ou en pharmacie doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner, ni approbation, ni improbation. (Délibération en date du 6 juin 1956).

A LA MEMOIRE DE MON GRAND-PERE, HENRY CHIBRET

*Pharmacien, fondateur des Laboratoires Chibret.
Je ne l'ai pas connu, mais sa légende a beaucoup
contribué à déterminer ma vocation pharmaceu-
tique.*

A MON PERE

*Il m'a transmis une haute idée de la profession
pharmaceutique et le souci de l'honnêteté intel-
lectuelle. Il est pour moi le modèle de l'homme
d'action par son dynamisme, sa ténacité, son intel-
ligence et son imagination créatrice. Ses qualités
de cœur et son sens psychologique ont fait de
lui le créateur et l'animateur d'une équipe dans
laquelle il m'a fait l'honneur de m'intégrer, et je
suis conscient des responsabilités qu'implique le
poste de confiance auquel il m'a appelé.*

A MA MERE

Avec elle j'ai découvert un autre aspect de la profession : la pharmacie d'officine. Cette mission, grâce à sa vivacité et son intelligence, a été magnifiquement accomplie parallèlement à ses lourdes tâches familiales et les obligations mondaines du Laboratoire.

A MON ONCLE, RENE CHIBRET

Il a contribué, pour une grande part, au développement du Laboratoire auquel il a apporté ses profondes qualités humaines, et je le remercie beaucoup de l'affection qu'il m'a toujours donnée.

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR BASTIDE

Professeur de Chimie Biologique et de Pharmacodynamie
Pharmacien des Hôpitaux
Chevalier des Palmes Académiques

Il nous a confié le sujet de cette thèse et nous a sans cesse dirigé et guidé dans ce travail qui représente une fructueuse conclusion d'études pharmaceutiques au cours desquelles nous avons pu apprécier ses talents de pédagogue et de chercheur.

Qu'il trouve ici l'expression de notre profonde admiration ainsi que de notre sincère attachement.

A NOTRE JURY DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR TERRASSE

Professeur de Clinique Médicale
Médecin des Hôpitaux
Chevalier de la Légion d'Honneur
Croix de Guerre 1939-1945 et des T.O.E.
Officier des Palmes Académiques

Nous l'assurons de notre gratitude pour nous avoir fait le grand honneur d'accepter de juger cette thèse et de nous faire bénéficier ainsi de son immense culture et expérience médicale.

Qu'il veuille trouver ici l'expression de notre respectueuse reconnaissance.

MONSIEUR LE PROFESSEUR POURRAT

Professeur de Matière Médicale
Chevalier de l'Ordre du Mérite
Chevalier des Palmes Académiques

En témoignage de respectueuse gratitude pour les conseils qu'il nous a prodigués dans l'élaboration de ce travail et qui sont le fruit d'une remarquable expérience dans les domaines qui nous intéressent.

Nous l'en remercions très sincèrement et l'assurons de nos sentiments respectueux.

MONSIEUR LE PROFESSEUR TRONCHE

Professeur de Pharmacie Clinique
Diplômé d'E.S. d'Ophtalmologie
Chevalier des Palmes Académiques

Sa clarté, son intelligence synthétique et sa rigueur scientifique sont pour nous un modèle permanent. Nous le remercions de la grande amitié qu'il nous a toujours prodiguée et nous sommes très honoré qu'il ait accepté de collaborer à notre travail.

MONSIEUR CHARLES DORIER

Chargé de cours en Toxicologie et Bromatologie
Docteur ès-Sciences
Officier de la Légion d'Honneur
Officier de la Santé Publique
Officier des Palmes Académiques

Membre à part entière de notre famille, il en est devenu le guide de part sa sagesse, son équilibre et sa solidité. Son érudition et son pragmatisme scientifiques ont été, une fois de plus, mis à contribution pour l'élaboration de cette thèse.

Nous l'en remercions et l'assurons de nos sentiments les plus profonds.

A L'EQUIPE DE L'INSTITUT CHIBRET

Qui a collaboré étroitement à ce travail. Nous l'en remercions vivement.

INTRODUCTION

La préparation C 147 A représente l'association :*

- *d'un facteur vitaminique P : anthocyanosides extraits de vaccinium myrtillus,*
- *d'un antispasmodique vasodilatateur : le chlorhydrate de Papavérine,*
- *d'un vasodilatateur : l'acide nicotinique,*
- *d'un sédatif : le phénobarbital.*

La préparation est présentée sous forme de comprimés dragéifiés qui répondent à la formule suivante :

— Anthocyanosides extraits de vaccinium myrtillus.	0,050 g
— Chlorhydrate de Papavérine	0,030 g
— Acide nicotinique	0,010 g
— Phénobarbital	0,010 g
— Sucre	0,010 g
— Lactose	0,020 g
— Kieselghur	0,020 g
— Talc	0,002 g
— Amidon	0,0025 g
— Stéarate de magnésium	0,0015 g
— Enrobage mixte . q.s.p. un comprimé dragéifié de	0,300 g
— Oxyde de titane	traces
— Bleu clair	traces

★ Diffrarel sédatif.

Les propriétés toxicologiques et pharmacologiques du C 147 A ont été décrites par nos Maîtres, MM. les Professeurs BASTIDE, DORIER, POURRAT, TERRASSE et TRONCHE (11, 85, 86, 94), et nous les remercions de nous avoir associé à cette étude.

Notre travail sera donc divisé en deux parties :

— l'une bibliographique,

— l'autre expérimentale (toxicologique d'une part, pharmacologique d'autre part),

suivies d'une conclusion générale.

RECHERCHES
BIBLIOGRAPHIQUES

A - ANTHOCYANOSIDES

EXTRAITS DE VACCINIUM MYRTILLUS

Les anthocyanosides extraits de *vaccinium myrtillus* sont des substances douées d'activité vitaminique P.

Ils correspondent au brevet d'invention n° 1.300.869 (80) et sont déjà présents dans les préparations dénommées C 116 C et C 116 D (46, 47, 89), que les Laboratoires CHIBRET ont spécialisées sous les marques déposées de DIFRAREL 20 et DIFRAREL 100.

De la littérature consacrée aux anthocyanosides de *vaccinium myrtillus* (85, 86, 11, 12, 98, 99), nous dégageons les quelques points suivants qui complètent l'étude des facteurs vitaminiques P (9, 20, 24, 42, 43, 66, 77, 78, 79, 82, 93, 96).

I. - DU POINT DE VUE ANALYTIQUE

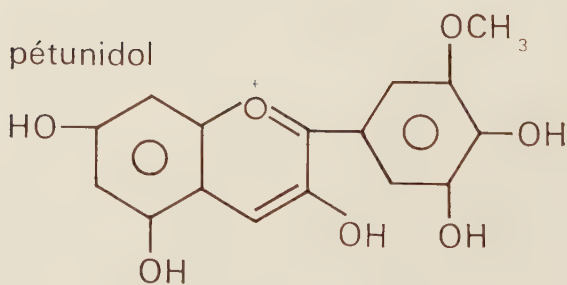
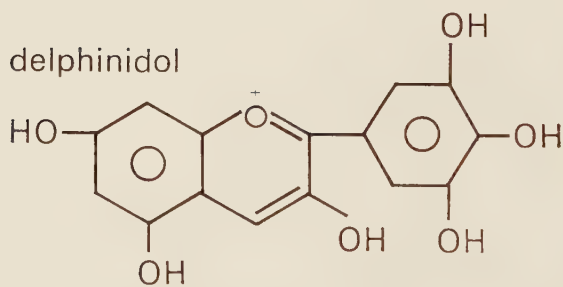
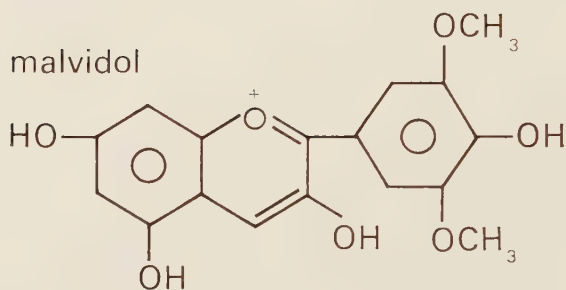
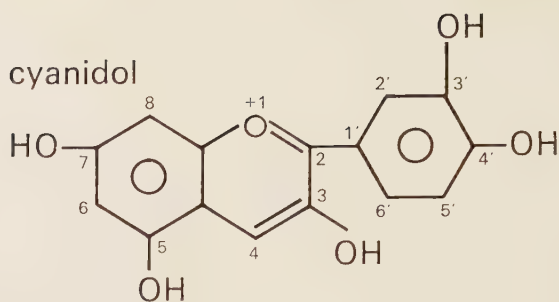
a) *Etat naturel.*

Les anthocyanes existent dans la nature soit sous forme libre, soit à l'état d'hétérosides appelés anthocyanosides. Ils constituent les pigments que l'on trouve dans de nombreux organes de plantes, principalement dans les fleurs et les fruits : ils sont non seulement bleus, mais encore rouges ou violets.

b) *Structure et propriétés chimiques.*

Les anthocyanosides, isolés de *vaccinium myrtillus*, sont formés d'un mélange d'hétérosides de cyanidol, de delphinidol, de malvidol et de pétunidol.

Les sucres (mono ou diholosides) sont constitués par du glucose, du galactose, du rhamnose et fixés en position 3 ou 5.



Jusqu'en 1962, l'absence de techniques industrielles d'extraction avait empêché leur emploi en thérapeutique.

Mis au point par le professeur POURRAT et les Laboratoires CHIBRET, un procédé breveté a permis l'isolement des anthocyanosides de *vaccinium myrtillus* sous forme stable, hydrosoluble, avec des rendements élevés.

II. - DU POINT DE VUE TOXICOLOGIQUE ET PHARMACOLOGIQUE

Données toxicologiques

	SOURIS	RAT
Voie orale D.L. 50 ..	n'a pu être déterminée	n'a pu être déterminée
Voie orale D.L. 0 ...	supérieure à 25 g/kg	supérieure à 20 g/kg
Voie I.P. D.L. 50 ...	4,11 g/kg	2,35 g/kg
Voie I.V. D.L. 50 ...	0,84 g/kg	0,24 g/kg

Chez l'animal :

A) Toxicité aiguë :

Les D.L. 50 des glucosides d'anthocyanes obtenues par différentes voies d'introduction et sur deux espèces animales sont les suivantes, après calcul, selon la méthode de Karber et Behrens :

B) Toxicité chronique :

Expérimentalement, aucune lésion anatomo-pathologique n'a pu être mise en évidence chez les animaux traités pendant une durée de 3 mois, même avec des doses très élevées (10 fois la dose thérapeutique).

C) Essais tératogènes :

Expérimentalement, aucune lésion tératogène n'a pu être mise en évidence, et cela après 3 générations successives sur 3 espèces animales différentes.

Chez l'homme :

Le fruit comestible qui sert à l'extraction des anthocyanosides est dépourvu de toute toxicité. Par ailleurs, aucun syndrome d'hyper-vitaminose P n'a été décrit.

Etude pharmacodynamique

1. Anthocyanosides et activité vitaminique P :

L'activité vitaminique P peut être mise en évidence à l'aide de tests biologiques permettant :

- soit d'objectiver un renforcement de l'étanchéité de la paroi des capillaires sanguins cutanés, préalablement fragilisés par un régime approprié (test au bleu trypan) ;
- soit d'objectiver un renforcement de la résistance de la paroi des capillaires (test à la ventouse).

— Test au bleu trypan :

Technique (11). Au moment de l'expérience, on injecte, par voie intraveineuse, au lapin albinos convenablement carencé, 2 ml d'une solution à 1 % de bleu trypan. Sur la peau de la région abdominale, soigneusement épilée, on applique pendant 30 secondes des tampons imbibés de chloroforme afin de créer une irritation locale qui favorise la diffusion du colorant hors des capillaires vers les liquides interstitiels. Une tache bleue apparaît à l'endroit irrité. Le temps écoulé entre l'application du tampon et l'apparition de la tache est raccourci chez l'animal carencé. Il est augmenté après administration de facteurs vitaminiques P.

— Résultats :

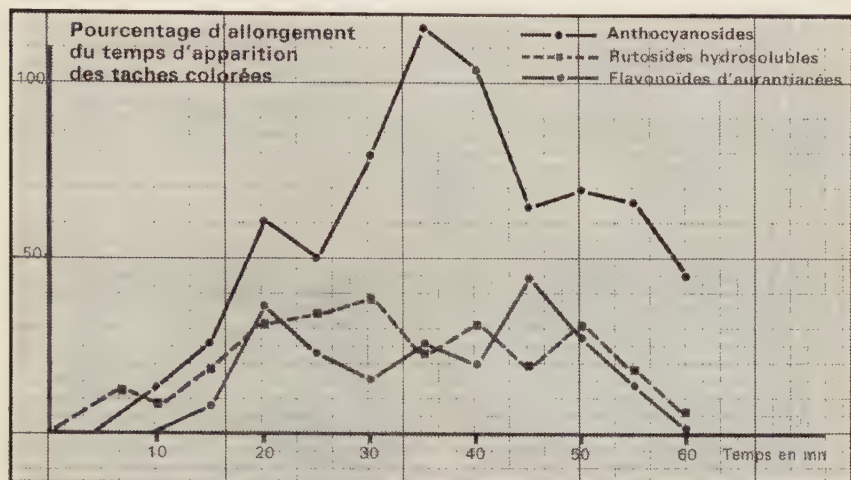
L'activité vitaminique P des anthocyanosides est particulièrement élevée. Elle se manifeste quelle que soit la voie d'administration orale, intraveineuse, intrapéritonéale, rectale.

— Activité comparée des anthocyanosides et autres facteurs vitaminiques P :

Afin de comparer l'activité vitaminique P des anthocyanosides et celle des facteurs vitaminiques P déjà connus, le test a été effectué sur 3 lots d'animaux traités :

- soit par les anthocyanosides,
- soit par des rutosides hydrosolubles,
- soit par des flavonoïdes d'aurantiacées.

Comparativement aux autres facteurs P classiques, tant en durée qu'en intensité, l'activité supérieure des anthocyanosides a été mise en évidence, ainsi que le montre la courbe ci-après.



— Test à la ventouse :

Il étudie la résistance capillaire en fonction des variations de pression et permet donc de mesurer l'action renforçatrice de la substance administrée. Les résultats obtenus ont permis de classer par ordre d'activité décroissante :

- anthocyanosides,
- citroflavonoïdes,
- rutine hydrosoluble.

Les anthocyanosides sont très supérieurs aux autres facteurs vitaminiques P.

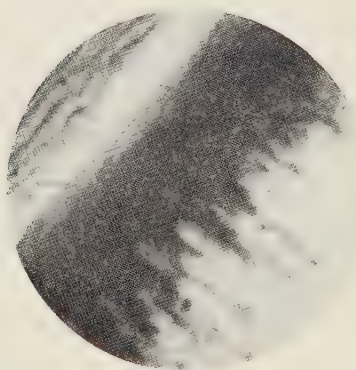
2. Anthocyanosides et adaptation à l'obscurité :

a) Méthodes histochimiques :

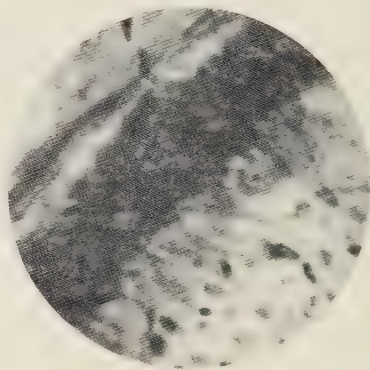
Des travaux histochimiques, réalisés à l'Institut CHIBRET, basés sur la coloration élective du pourpre rétinien, selon la technique de KARLI (63), à l'aide du Bleu Lumière, ont montré un effet objectif des anthocyanosides.

Chez le rat adulte, recevant pendant 10 jours une injection quotidienne intrapéritonéale de 1 mg de produit, l'examen des coupes histologiques, colorées selon KARLI, montre chez les animaux traités un article externe des bâtonnets coloré en bleu intense et beaucoup plus large, donc beaucoup plus riche en pourpre que chez les animaux témoins.

Chez le rat nouveau-né, une expérimentation identique et une étude histochimique ont aussi montré une surcharge en pourpre des bâtonnets dans les rétines d'animaux traités par les anthocyanosides. Cependant, la différenciation de l'article externe n'a pas paru influencée.



Microphoto n° 1 (G = 1 000)
animaux traités



Microphoto n° 2 (G = 1 000)
animaux témoins

Des travaux histo-enzymologiques effectués à l'Institut CHIBRET, grâce à l'aimable obligeance des professeurs WEGMANN, TRONCHE et BASTIDE, ont porté sur le dosage d'une vingtaine d'activités enzymatiques de rétines de lapins après administration d'anthocyanosides. Ils montrent l'influence bénéfique des anthocyanosides sur les métabolismes énergétiques : shunt des hexoses-monophosphates, glycolyse.

On note une élévation de l'alcool-déshydrogénase et une diminution du cycle de Krebs.

b) Méthodes biochimiques :

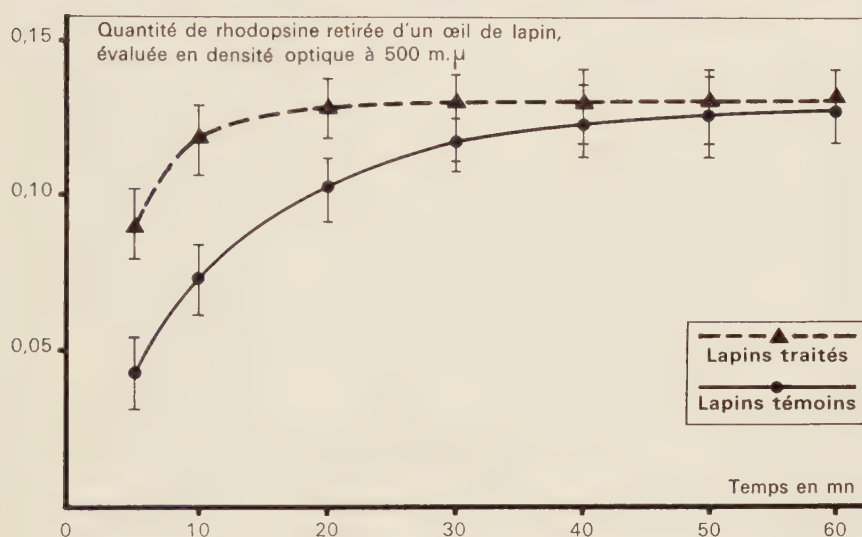
Une expérimentation biochimique délicate a été réalisée sur plus de deux cents lapins. Des animaux traités par voie intraveineuse et des animaux témoins ont été éblouis, puis obscurés plus ou moins longtemps avant d'être sacrifiés (98, 99, 12). Sur les rétines prélevées

à l'obscurité, le pourpre rétinien a été extrait à la digitonine, puis dosé photométriquement.

Il a été montré que les anthocyanosides favorisent la régénération du pourpre rétinien au cours des premières minutes d'adaptation.

c) Méthodes adapto-électrorétinographiques :

L'action sur l'adaptation à l'obscurité a pu être montrée objectivement par l'adapto-électrorétinographie (2, 3, 4). Cette technique consiste à représenter graphiquement les variations de b_2/b_1 (rapport



des amplitudes des ondes b_2 et b_1 d'un électrorétinogramme (croquis ci-après) en fonction du temps d'adaptation à l'obscurité).

- b_1 représente l'activité électrique des cônes (photo-récepteurs de la vision diurne ou système photopique).
- b_2 représente l'activité électrique des bâtonnets (photo-récepteurs de la vision nocturne ou système scotopique).

Cette méthode revient à apprécier à chaque instant le système scotopique par rapport au système photopique, en prenant b_1 comme unité naturelle de tension électrique. Elle permet de minimiser les variations aléatoires de b_2 .

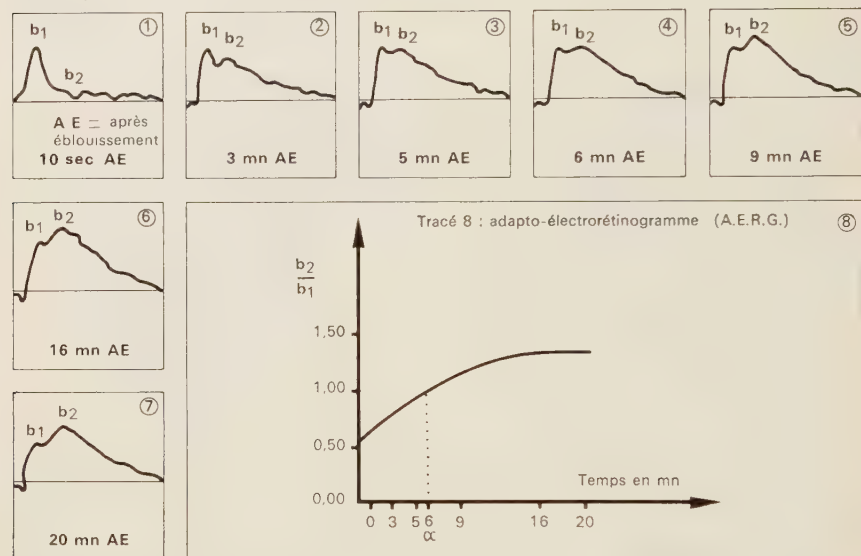
On peut alors étudier l'action d'une drogue sur l'adaptation à l'obscurité en comparant les adapto-électrorétinogrammes (A.E.R.G.)

avant et après prise du produit (11) : une action positive se traduira par un A.E.R.G. situé au-dessus de celui de départ.

Ainsi les courbes A montrent l'action très nette des Anthocyanosides injectés à un lapin par voie parentérale à la dose de 160 mg/kg.

Par contre, les courbes B montrent l'absence d'action d'une injection de sérum physiologique, véhicule utilisé dans l'expérience précédente.

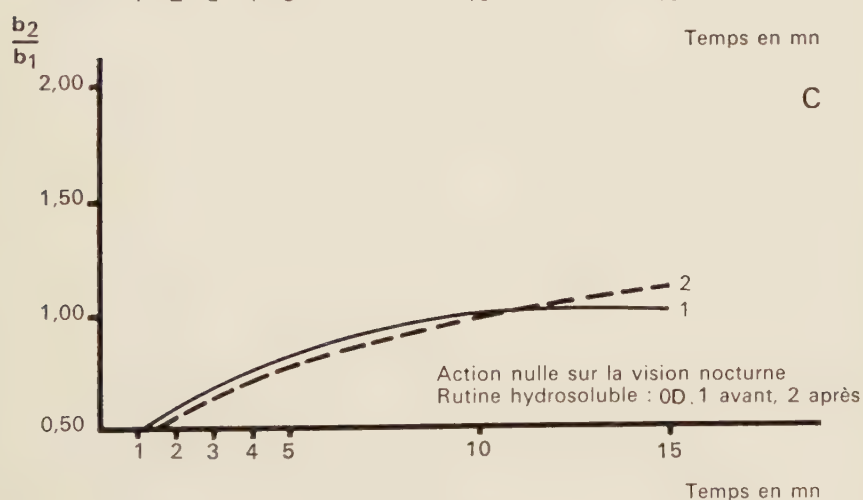
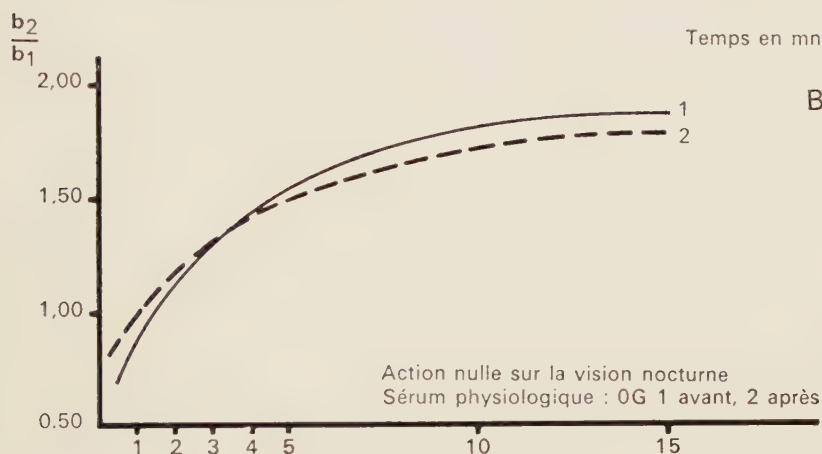
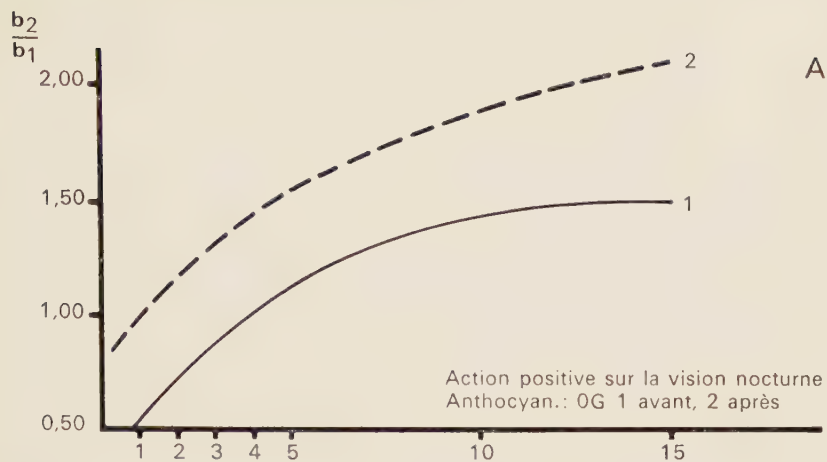
Tracés 1 à 7 : électrorétinogrammes effectués à des temps successifs d'adaptation à l'obscurité



Enregistreur : échelle 25 mm - 500 μ

L'action sur la vision nocturne est indépendante de l'action vitaminique P. Les A.E.R.G. pratiqués avant et après la prise de tous les autres facteurs vitaminiques P purs connus ne montrent pas de différence significative (courbes C).

Les anthocyanosides ont donc une action propre sur la vision nocturne.



III. - DU POINT DE VUE CLINIQUE

Les travaux des professeurs TERRASSE, JAYLE, ROUHER et de nombreux auteurs (16, 17, 18, 35, 36, 39, 49, 52, 57, 58, 59, 71, 72, 74, 83, 84, 88, 90, 91, 92, 94, 95, 97, 103) ont permis de dégager pour les anthocyanosides les indications cliniques suivantes :

(1) Les anthocyanosides ont des indications dans la fragilité et les troubles de la perméabilité capillaire, les insuffisances veineuses aiguës et chroniques.

Elles sont spécialement indiquées dans :

Fragilité et troubles de la perméabilité capillaire :

- Hypertension et maladies artérielles dans leurs manifestations cérébrales :
 - spasmes cérébraux, stase,
 - hémiplégie,
 - athérosclérose cérébrale.
- Troubles hémorragiques des cirrhotiques.
- Purpuras ou affections dermatologiques purpuriques.
- Affections entraînant ecchymoses ou hématoses spontanées.
- Troubles vasculaires de la rétine et de la conjonctive.
- Complications vasculaires dégénératives du diabète.

Associé aux traitements anticoagulants classiques des thromboses et embolies (thrombo-phlébites, thromboses veineuses, thromboses coronaires, infarctus du myocarde) et, d'une façon générale, dans les traitements anticoagulants au long cours, les anthocyanosides permettent d'atteindre sans ennui les doses thérapeutiques utiles, celles-ci parfois génératrices de troubles de la crase sanguine, se traduisant par des manifestations cutanées et muqueuses hémorragiques plus ou moins importantes.

Maladies des veines :

- Impression de jambes lourdes et tension douloureuse des membres inférieurs.
- Œdème vespéral.
- Séquelles de phlébites.
- Ulcères variqueux.
- Insuffisance veineuse de la grossesse.
- Hémorroïdes.

Dans de très rares cas, on a pu observer une coloration violette des urines, sans qu'il y ait lieu d'interrompre le traitement.

(2) En Ophthalmologie, les anthocyanosides améliorent la vision nocturne (scotopique) et crépusculaire (mésopique).

— Ils agissent au niveau même de la rétine en favorisant la régénérescence du pourpre rétinien. En outre, par leur activité vitaminique P, ils renforcent la structure des capillaires, évitent à leur niveau la fuite des protéines et des éléments figurés du sang.

Les anthocyanosides agissent sur la vision en basse luminance d'une façon manifeste et mesurable, dans des conditions expérimentales strictes.

Cette amélioration s'observe tant dans les états pathologiques que chez le sujet normal. Elle porte essentiellement sur :

- le seuil lumineux brut de la courbe d'adaptation globale,
- la valeur isoptérique du champ visuel mésopique,
- la dimension et la densité du scotome central en luminance mésopique basse.

Les anthocyanosides, produits naturels, sont dépourvus de toute toxicité, ils ne comportent pas de contre-indication, ne provoquent aucune manifestation objective ou subjective d'intolérance.

B - PAPAVERINE

La papavérine est un des alcaloïdes de l'opium à noyau isoquinoléique dénué de propriétés narcotiques et stupéfiantes. On peut la préparer par synthèse, mais le produit commercial est d'origine naturelle.

Bien qu'assez peu toxique (la D.L. 50 per os chez le rat est de 750 mg/kg) et ne donnant pas lieu à l'établissement d'une accoutumance, elle est inscrite au Tableau A de la Pharmacopée française.

« Elle est peu dangereuse, sauf si on l'injecte trop rapidement par voie I.V., ce qui provoque un arrêt respiratoire. La papavérine est bien résorbée par la paroi du tube digestif et est utilisable *per os* (60 à 90 mg, 4 fois par jour). (BACQ, CHEYMOL) (10) ».

La papavérine est un *spasmolytique musculotrope*. Cette action de relâchement des fibres musculaires lisses et de suppression des spasmes vasculaires s'exerce au niveau des coronaires, des bronches, des viscères, de la vésicule biliaire, de l'uretère, de l'utérus.

La papavérine s'oppose aux *effets hypertenseurs de l'adrénaline*.

La papavérine possède une *action sédatrice* par action centrale directe.

La papavérine induit donc une *action vaso-dilatatrice* tant au niveau des coronaires qu'à celui des vaisseaux cérébraux et des vaisseaux périphériques : elle favorise, de plus, l'établissement d'une circulation collatérale.

Chez la grenouille, elle augmente le début de perfusion du liquide de Ringer à travers le train postérieur (MULINOS) (76).

Cette action vaso-dilatatrice a été mise à profit par de nombreux auteurs : ARNOULD et coll. (7), BREST (22), COSSA (34), DELORE (37), DE MORSIER et TISSOT (38), GOLDLEWSKI et GUIDET (53), MAYONNADE (69), RICORDEAU (88), VANGEMUCHTEN et coll. (101).

Indications thérapeutiques de la papavérine :

La papavérine est utilisée dans tous les spasmes des muscles lisses :

- spasmes artériels : artérite, gangrène, spasmes réiniens, hypertension, infarctus, angine de poitrine ;
- spasmes viscéraux et digestifs.

Le sel le plus couramment utilisé est le chlorhydrate de papavérine.

C - ACIDE NICOTINIQUE

L'acide nicotinique a été isolé, à l'état naturel, de la levure de bière (comme d'autres vitamines B), et de nombreuses autres choses. Il est préparé par synthèse et se présente sous l'aspect de cristaux incolores hydrosolubles.

L'acide nicotinique est réputé atoxique et son utilisation thérapeutique a permis de montrer sa parfaite innocuité. La D.L. 50 *per os* chez le rat est de 7,0 g/kg (MERCK INDEX) (73).

Alors que l'amide nicotinique, ou vitamine PP, est presque dépourvue d'action vasomotrice, la provitamine PP, l'acide nicotinique, est la vitamine vasodilatatrice.

1°) *Action vasomotrice.*

L'action vasodilatatrice de l'acide nicotinique est particulièrement remarquable. Connue depuis 1937 par les physiologistes, elle a été utilisée en clinique humaine aux environs de 1940. (ABRAMSON et coll.) (1).

a) *Action sur la circulation périphérique :*

L'acide nicotinique crée une *vasodilatation importante artériolaire et capillaire*, accompagnée d'une augmentation de l'activité circulatoire. Le phénomène est à prédominance céphalique, une rougeur marquée débutant après 30 minutes et durant deux heures est localisée à la tête, puis gagne le cou, le tronc et les membres supérieurs. La température cutanée s'élève (BEAN et SPIES) (13).

Cette *vasodilatation cérébrale* a été vérifiée après mesure des variations de volume des vaisseaux de la pie-mère et du cerveau (FURTADO D., MOUTINHO M., CHICORRO V., FERREIRA M.) (45).

La vasodilatation rétinienne a été obtenue chez le lapin, puis chez l'homme (MOUTINHO) (75).

b) *Action sur la circulation viscérale :*

La *vasodilatation rénale* portant sur les artérioles, avec élévation de la diurèse, a été observée chez le lapin, puis chez le chien et chez l'homme.

La *vasodilatation coronarienne*, avec effet inotrope positif, a été mise en évidence sur le cœur de lapin. Il semble qu'elle s'étende aux gros vaisseaux, comme l'ont montré les succès remportés en clinique dans certaines endartérites oblitérantes et embolies (ARNULF, 8, et FRILEUX, 44).

La *vasodilatation pulmonaire pleurale, mésentérique, gastrique, péritonéale et vésicale* a pu également être décelée (CONDORELLI, 33).

2°) *Action hypocholestérolémiante.*

Certains auteurs ont obtenu un abaissement marqué et prolongé de la cholestérolémie, après de fortes doses d'acide nicotinique chez l'homme : 3-6 g. (HOFFER et STEPHEN) (55).

« Il réduit l'athérosclérose ainsi que le taux de cholestérol du foie et de la paroi aortique. On a émis diverses hypothèses pour expliquer son action : utilisation de groupes méthyles dérivant de l'acétate pour la biotransformation de l'acide nicotinique, ou élévation du métabolisme basal ». (BACQ, CHEYMOL) (10).

3°) *Indications thérapeutiques.*

L'acide nicotinique est utilisé depuis une vingtaine d'années en clinique, dans de nombreux cas :

— *En pathologie cardio-vasculaire* : artérites, embolies, acrocyanose, hypertension, hypoménorrhées, sénilité.

— *En Ophtalmologie* : thromboses rétiniennes, rétinites, artérioscléroses, dégénérescences maculaires, glaucome.

— *En Otologie* : vertiges, bourdonnements.

ainsi que l'ont montré : BOURGUIGNON (21), CACHIN et BEAUMONT (23), CHARONNAT R., CHEVILLARD L., GIONO H., HARISPE Mme et HARISPE J.-V. (25, 26, 27), CHEVILLARD L., CHARONNAT R., GIONO H. (29, 30), DHERMY P. (40), GALLOIS J. (48), GIUFFRIDA E. (50), GIUSA W., PRATO M. (31), JELINEK V., ZIKMUND E. (60), JOUVE A., BOURDE C. et MUSELIER (61), LEQUIME CAMMAERTS, GOKSEL, JONNART (67), PARNITZKE, HABENICHT (81).

D . PHÉNOBARBITAL

Le phénobarbital, synthétisé depuis 1912, s'est révélé comme un hypnotique, un antiépileptique et un sédatif.

Le phénobarbital ingéré est assez rapidement absorbé. Il se détruit en partie dans l'organisme et ne s'élimine qu'en faible proportion dans les urines. (KOPPANYI Th., LINEGAR Ch., (64), KOPPANYI Th., MURPHY W., KROP S. (65).

La D.L. 50 du phénobarbital sodique est de 600 mg/kg chez le rat par voie orale (MERCK, INDEX) (73).

L'étude pharmacologique du phénobarbital a été faite par IMPENS et par COMBEMALE et PECHEUX (56).

Le phénobarbital « exerce une action amphotrope avec prédominance vagotrope sur le système nerveux végétatif. Il détermine une hypersensibilisation du réflexe vasculaire du sinus carotidien et agit comme vaso-dilatateur cérébral, en rétablissant l'équilibre troublé de la circulation encéphalique, dans l'épilepsie. Il produit de la bradycardie et de l'hypotension ». (COHEN L.) (32). Il diminue le tonus intestinal. (ARNELL) (6). Il exerce une action dépressive sur les spasmes de l'uretère. (GRUBER Ch.) (54). Il agit de façon indirecte sur la crise d'asthme. (VILLARET M., JUSTIN-BESANÇON L., VEXENAT) (103). Il renforce la pression carotidienne de l'adrénaline et transforme l'hypertension périphérique en hypotension. (UNGAR G.) (100). Il augmente la dépression cardiaque causée par l'extrait post-hypophysaire (MELVILLE K.-I.) (70).

— Indications thérapeutiques :

Le phénobarbital est utilisé, pour son action sédatrice, dans les dystonies neuro-végétatives, les états convulsifs, anxieux, les dysménorrhées, les spasmes viscéraux ou périphériques, les insomnies, etc.

E - ASSOCIATIONS DE QUELQUES-UNS DE CES PRINCIPES ACTIFS

En vue de faciliter leur utilisation en thérapeutique, de nombreuses formules spécialisées ont associé : des facteurs vitaminiques P au phénobarbital et à la papavérine, ou à l'acide nicotinique.

La clinique a montré l'intérêt de telles associations, c'est pourquoi il nous paraît judicieux, à la lumière des travaux antérieurs, que soit envisagée l'association d'un nouveau facteur vitaminique P particulièrement puissant à ces adjuvants sédatifs ou vaso-dilatateurs : phénobarbital, papavérine, acide nicotinique.

RECHERCHES
EXPÉRIMENTALES
DU C 147 A

A . ÉTUDE TOXICOLOGIQUE

B . ÉTUDE PHARMACOLOGIQUE

A - ÉTUDE TOXICOLOGIQUE

G É N É R A L I T É S

L'étude toxicologique du C 147 A a porté sur les comprimés de C 147 A et sur leurs principes actifs.

Nous avons procédé aux essais toxicologiques suivants :

A) Détermination de la toxicité aiguë :

1°) Recherche de la dose léthale 50 *per os* chez la souris.

2°) Recherche de la dose léthale 50 I.P. chez la souris.

3°) Recherche de la dose léthale 50 I.P. chez le rat.

B) Détermination de la toxicité à terme durant trois mois, après administration *per os* chez le rat (animaux des deux sexes, avec deux doses différentes pour chaque lot de chaque sexe).

C) Détermination de la tolérance dans les conditions normales d'emploi, chez le cobaye, durant 45 jours.

D) Recherche des effets tératogènes chez le lapin et chez le rat.

A - TOXICITÉ AIGUË

I. - DETERMINATION DE LA DOSE LETHALE 50 DU C 147 A PAR VOIE ORALE CHEZ LA SOURIS

a) Généralités

La méthode employée pour le calcul de la D.L. 50 est celle décrite par KARBBER et BEHRENS (62, 14, 15).

b) Essai préliminaire

Nous avons procédé à un essai préliminaire, pour déterminer la zone de l'essai définitif, qui doit se situer entre la plus forte dose à laquelle tous les animaux ont survécu, et la plus faible dose à laquelle tous les animaux ont succombé.

1) Mode opératoire :

Nous avons opéré sur cinq lots de 6 souris albinos « Swiss » de 18-20 g, provenant du même élevage, et soumises à un régime préalable identique (Provende extra-labo et eau fraîche à volonté). Le C 147 A est administré par voie orale, les comprimés étant préalablement broyés au mortier, puis mis en suspension dans une suspension aqueuse de gomme adragante à 1 p. 100.

Les doses administrées sont en progression géométrique de raison 1,2 et exprimées en chlorhydrate de papavérine (g/kg).

2) Résultats :

Ils sont condensés dans le tableau ci-après (tableau n° 1).

De ce tableau, on peut déduire qu'avec le C 147 A, la plus forte

dose à laquelle tous les animaux ont survécu est 0,62 g/kg et que la plus faible dose à laquelle tous les animaux ont succombé est 0,89 g/kg, doses exprimées en chlorhydrate de papavérine.

Les deux doses délimitent la zone dans laquelle on effectuera l'essai définitif.

C 147 A
D.L. 50 CHEZ LA SOURIS PAR VOIE ORALE

ESSAI PRELIMINAIRE					
Raison 1,2 — Doses en G./KG. SOURIS					
Doses (en g. de chte de papavérine dans le C 147 A par kg de poids corporel	0,43	0,51	0,62	0,74	0,89
Nombre d'animaux	6	6	6	6	6
Nombre de morts en 24 h.	0/6	0/6	2/6	4/6	6/6
Nombre de morts en 48 h.	0/6	0/6	2/6	4/6	6/6
Nombre total de morts	0/6	0/6	2/6	4/6	6/6

c) Essai définitif

1) *Mode opératoire :*

Cet essai est pratiqué comme le précédent, chez des souris albinos de 18-20 g (mâle et femelle), provenant d'un même élevage et soumises à un régime préalable identique.

Les doses administrées par voie intra-péritonéale sont en progression géométrique de raison 1,15.

La mortalité a été notée au bout de 24 heures et de 48 heures.

2) *Résultats :*

Ils figurent dans le tableau ci-après (tableau n° 2).

d) Conclusion

La détermination de la D.L. 50 par la méthode de KARBBER et BEHRENS, explicitée dans ce tableau n° 2, donne :

D.L. 50, per os, sur souris = 0.644 g/kg exprimés en chlorhydrate de papavérine dans le C 147 A, soit 21.47 comprimés/kg.

C 147 A
D.L. 50 CHEZ LA SOURIS PAR VOIE ORALE

ESSAI DEFINITIF					
RAISON = 1,15					
Doses (en g. de chte de papavérine dans le C 147 A par kg de poids corporel	0,52	0,60	0,69	0,79	0,90 = Df
Nombre d'animaux	18	18	18	18	18
Nombre de morts en 24 h.	0/18	6/18	10/18	16/18	18/18
Nombre de morts en 48 h.	0/18	7/18	12/18	18/18	18/18
Nombre total de morts	0/18	7/18	12/18	18/18	18/18

$$\begin{aligned}
 \text{a. SOMME DES MORTS DE DEUX LOTS CONSECUTIFS} &= \frac{0 + 7}{2} = 3,5 \quad \frac{12 + 18}{2} = 15 \\
 &\quad \frac{7 + 12}{2} = 9,5 \quad \frac{18 + 18}{2} = 18
 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
 \text{b. DIFFERENCE ENTRE DEUX DOSES CONSECUTIVES} &= 0,60 - 0,52 = 0,08 \\
 &\quad 0,69 - 0,60 = 0,09 \\
 &\quad 0,79 - 0,69 = 0,10 \\
 &\quad 0,90 - 0,79 = 0,11 \\
 a \times b &= 0,08 \times 3,5 = 0,280 \\
 &\quad 0,09 \times 9,5 = 0,855 \\
 &\quad 0,10 \times 15 = 1,5 \\
 &\quad 0,11 \times 18 = 1,98
 \end{aligned}$$

$$DL\ 50 = Df - \frac{\sum (a \times b)}{n}$$

$$DL\ 50 = 0,90 - \frac{4,615}{18} = 0,644\ \text{g./kg. exprimés en chlorhydrate de papavérine dans le C 147 A.}$$

Soit : 21,47 comprimés/kg.

II. - DETERMINATION DE LA DOSE LETHALE 50 DU C 147 A PAR VOIE INTRA-PERITONEALE CHEZ LA SOURIS

a) Généralités

La méthode employée pour le calcul de la D.L. 50 est celle décrite par KARBET et BÉHRENS (62, 14, 15).

b) Essai préliminaire

Nous avons procédé à un essai préliminaire pour déterminer la zone de l'essai définitif, qui doit se situer entre la plus forte dose à laquelle tous les animaux ont survécu, et la plus faible dose à laquelle tous les animaux ont succombé.

1) Mode opératoire :

Nous avons opéré sur 4 lots de 6 souris albinos « Swiss » de 18-20 g, provenant du même élevage et soumises à un régime préalable identique (Provende extra-labo et eau fraîche à volonté).

Le C 147 A est injecté par voie intra-péritonéale, sous forme de deux injections séparées :

- Papavérine chlorhydrate, acide nicotinique et phénobarbital, mélangés dans le labrafil M 2735 CF.
- Anthocyanosides en solution aqueuse.

Ceci a été rendu nécessaire par l'hétérogénéité des principes actifs. Les doses administrées sont en progression géométrique de raison 1,7 et exprimées arbitrairement en chlorhydrate de papavérine (g/kg).

2) Résultats :

La plus forte dose à laquelle tous les animaux ont survécu est 0,07 g/kg, et la plus faible dose à laquelle tous les animaux ont succombé est 3,44 g/kg.

Ces deux doses délimitent la zone dans laquelle on effectuera l'essai définitif.

c) Essai définitif

Cet essai est pratiqué, comme les précédents, sur des souris albinos « Swiss », de 18-20 g (mâles et femelles), provenant d'un même élevage et soumises à un régime préalable identique.

Les doses administrées par voie intra-péritonéale sont en progression géométrique de raison 1,25.

La mortalité a été notée au bout de 24 heures et de 48 heures.

d) *Conclusion*

La détermination de la D.L. 50 par la méthode de KARBET et BEHRENS donne :

D.L. 50, I.P., sur souris = 0,138 g/kg exprimés en chlorhydrate de papavérine dans le C 147 A, soit équivalent aux principes actifs de 4,6 comprimés/kg.

III. - DETERMINATION DE LA DOSE LETHALE 50 DU C 147 A PAR VOIE INTRA-PERITONEALE CHEZ LE RAT

a) *Généralités*

La méthode employée pour le calcul de la D.L. 50 est celle décrite par KARBET et BEHRENS (62, 14, 15).

b) *Essai préliminaire*

Nous avons procédé à un essai préliminaire pour déterminer la zone de l'essai définitif, qui doit se situer entre la plus forte dose à laquelle tous les animaux ont survécu, et la plus faible dose à laquelle tous les animaux ont succombé.

1) *Mode opératoire :*

Nous avons opéré sur 4 lots de 18 rats « Wistar » albinos, de 200-220 g, provenant du même élevage et soumis à un régime préalable identique (Provende extra-labo et eau fraîche à volonté).

Le C 147 A est injecté par voie intra-péritonéale sous forme de deux injections séparées :

- Chlorhydrate de papavérine, acide nicotinique et phéno-barbital mélangés dans le labrafil M. 2735 CF.
- Anthocyanosides en solution aqueuse.

Les doses administrées, calculées en papavérine dans le C 147 A, sont en progression géométrique de raison 1,5.

2) Résultats :

La plus forte dose à laquelle tous les animaux ont survécu est 0,100 g/kg, et la plus faible dose à laquelle tous les animaux ont succombé est 0,337 g/kg.

Les deux doses délimitent la zone dans laquelle on effectuera l'essai définitif.

c) Essai définitif

Mode opératoire :

Cet essai est pratiqué, comme le précédent, sur des rats « Wistar », de 200-220 g, provenant d'un même élevage, et soumis à un régime préalable identique.

Les doses administrées par voie intra-péritonéale sont en progression géométrique de raison 1,20.

La mortalité est notée au bout de 24 heures et de 48 heures.

d) Conclusion

La détermination de la D.L. 50 par la méthode de KARBER et BEHRENS, explicitée dans le tableau 2, donne :

D.L. 50 I.P. sur rat = 0,195 g/kg exprimés en chlorhydrate de papavérine dans le C 147 A, soit équivalent aux principes actifs de 6,5 comprimés/kg.

IV. - CONCLUSIONS GENERALES

Les D.L. 50 du C 147 A, exprimées en chlorhydrate de papavérine, sont respectivement :

- D.L. 50 *per os* sur souris : 0,644 g/kg, soit 21,47 comprimés de C 147 A/kg.
- D.L. 50 I.P. sur souris : 0,138 g/kg, soit 4,6 comprimés de C 147 A/kg.
- D.L. 50 I.P. sur rat : 0,195 g/kg, soit 6,5 comprimés de C 147 A/kg.

B - TOXICITÉ A TERME DU C 147 A (durant 90 jours de traitement)

I. - GENERALITES

En vue d'examiner la toxicité à terme du C 147 A, nous avons administré le produit au rat, par sonde gastrique, après mise en suspension dans la gomme adragante des comprimés de C 147 A, finement broyés au mortier.

II. - TECHNIQUE

Le protocole expérimental est le suivant :

a) Conditions générales

— Animaux :

Des rats « Wistar », immaturés, de six semaines environ, provenant d'un même élevage, et soumis à un régime préalable identique, sont répartis en plusieurs lots de sexes différents.

On s'assure, avant de commencer le traitement, que les animaux ont un comportement normal, et qu'ils présentent une courbe de poids ascendante.

— *Nourriture :*

Pendant toute la durée de l'expérience, soit 7 jours d'observation préalable, 3 mois de traitement et 1 mois d'observation après traitement, les animaux ont eu une nourriture identique : Provende extra-labo et eau fraîche à volonté.

b) *Conditions particulières*

— *Les animaux* reçoivent, 6 jours sur 7, par voie orale, à l'aide d'une sonde gastrique, une dose de comprimés de C 147 A. préalablement broyés et mis en suspension dans la gomme adragante à 1 p. 100, sous un volume de 0,2 ml/100 g de poids corporel.

— *Les doses* ingérées ont été calculées comme correspondant respectivement :

- *dose forte* : à la prise de 30 comprimés par jour pour un homme de 70 kg, soit 5 fois la dose préconisée en thérapeutique (6 comprimés par jour) ;
- *dose faible* : à la prise de 12 comprimés par jour pour un homme de 70 kg, soit 2 fois la dose préconisée en thérapeutique (6 comprimés par jour).

— *Les animaux sont répartis* comme suit :

- *traités dose forte* : 7 mâles et 7 femelles (recevant le C 147 A),
- *traités dose faible* : 7 mâles et 7 femelles (recevant le C 147 A),
- *témoins* : 7 mâles et 7 femelles (recevant la gomme seule).

— *Les recherches effectuées sur les animaux* sont les suivantes :

- Courbe de croissance d'après la pesée de chaque animal repéré individuellement (quotidienne ou bi-quotidienne).
- Examens hématologiques : numération des hématies et des leucocytes. Formule leucocytaire.
- Examen macroscopique et microscopique des principaux organes : estomac, foie, rate, reins, surrénales (des animaux sacrifiés en fin d'expérience).
- Observation du comportement durant un mois après la fin du traitement (des animaux non sacrifiés).

III. - RESULTATS

a) *Examen des animaux et courbe de croissance*

L'administration journalière pendant trois mois, de C 147 A aux jeunes rats, n'a pas entravé leur croissance.

Le comportement des animaux est normal, tant pour les mâles que pour les femelles (tableaux et courbes ci-après).

b) *Examens anatomo-pathologiques*

A la fin du traitement, dans chaque lot, 4 animaux (sur 7) sont sacrifiés.

1) *Examen macroscopique :*

Tous les organes internes sont examinés avant prélèvements :

<i>Témoins femelles</i>		<i>Témoins mâles</i>	
N° 1	Rien à signaler	N° 8	Rien à signaler
N° 2	Rien à signaler	N° 9	Kystes sur les reins
N° 3	Rien à signaler	N° 10	Rien à signaler
N° 4	Rien à signaler	N° 11	Rien à signaler
<i>Traités dose faible (femelles)</i>		<i>Traités dose faible (mâles)</i>	
N° 15	Rien à signaler	N° 22	Rien à signaler
N° 16	Rien à signaler	N° 23	Rien à signaler
N° 17	Rien à signaler	N° 24	Rien à signaler
N° 18	Rien à signaler	N° 25	Rien à signaler
<i>Traités dose forte (femelles)</i>		<i>Traités dose forte (mâles)</i>	
N° 29	Rien à signaler	N° 36	Rien à signaler
N° 30	Légère stéatose hépatique	N° 37	Kystes sur les reins
N° 31	Rien à signaler	N° 38	Rien à signaler
N° 32	Rien à signaler	N° 39	Rien à signaler

2) *Examens hématologiques :*

Le sang des rats traités et témoins a été prélevé en vue de l'établissement de la numération globulaire (dilution avec le liquide de Marcano et numération à la cellule de Malassez) et de la formule leucocytaire (examen des frottis sanguins après coloration par la méthode de May Grunwald Giemsa).

Les résultats sont consignés dans les tableaux ci-après.

Compte tenu des variations physiologiques assez grandes constatées chez le rat par DUMAS (41), l'examen des résultats ci-dessus ne montre pas de différences significatives, tant pour la numération globulaire que pour la formule leucocytaire, entre les animaux traités et les animaux témoins.

TOXICITE A TERME DU C 147 A SUR RAT

DOSE FORTÉ

(Courbes de poids exprimées en g)

ANIMAUX	M A L E S							F E M E L L E S							Moyennes
	n° 1	n° 2	n° 3	n° 4	n° 5	n° 6	n° 7	n° 1	n° 2	n° 3	n° 4	n° 5	n° 6	n° 7	
Avant traitement	Jours														
— 7	146	137	126	133	119	135	135	128	174	142	140	151	153	145	140
— 6	150	142	132	143	125	141	135	130	178	145	145	155	157	147	144
— 5	157	148	132	150	128	147	141	131	186	153	150	157	165	153	150
— 4	163	147	135	150	132	151	141	121	175	139	134	146	154	140	145
— 3	167	159	142	161	138	153	148	132	191	153	149	162	165	151	155
— 2	188	180	160	185	158	182	168	138	200	160	152	170	168	158	169
— 3	190	188	168	190	173	190	174	139	205	166	157	174	175	160	175
+ 8	204	200	180	215	194	213	187	145	206	161	164	184	180	152	184
+ 11	210	207	190	225	205	221	198	145	210	167	160	180	185	160	190
+ 14	213	213	198	237	215	237	205	149	207	171	170	194	185	164	197
+ 16	225	223	203	245	212	244	207	147	210	170	170	192	193	164	200
+ 18	229	221	200	250	210	247	205	143	211	169	169	197	190	166	200
+ 22	238	232	213	270	226	262	226	150	215	176	173	197	193	163	209
+ 24	245	235	220	272	235	266	230	145	218	168	172	200	192	167	212
+ 26	262	241	227	282	240	274	240	147	220	177	177	202	192	170	218

+	28	254	236	221	277	240	273	236	146	210	172	174	200	195	169	214
+	30	264	247	226	281	248	272	244	144	216	180	186	200	196	165	219
+	32	268	248	232	290	255	285	254	148	220	182	184	204	199	170	224
+	35	275	250	238	298	265	289	257	149	226	186	182	200	198	177	228
+	37	277	257	243	305	277	297	260	153	226	186	187	210	205	175	232
+	39	282	261	243	306	270	299	260	154	227	188	186	217	204	180	234
+	42	282	260	251	308	274	300	260	154	224	189	189	216	205	187	235
+	44	284	271		317	279	310	261	152	236	180	194	211	215	181	238
+	46	290	270		320	290	315	265	157	230	192	192	215	210	180	240
+	49	295	270		326	284	315	264	155	236	192	191	220	210	180	241
+	51	291	270		320	280	313	265	155	230	188	191	218	208	176	239
+	53	294	280		322	288	323	268	155	236	191	193	220	213	179	243
+	56	294	280		322	297	321	274	153	232	188	191	212	212	183	243
+	58	298	280		327	304	332	281	157	238	195	196	219	215	186	248
+	60	300	282		332	305	335	285	154	236	190	196	228	212	185	249
+	63	304	291		340	317	341	286	156	246	202	193	225	220	185	254
+	65	306	286		345	321	345	291	157	240	200	198	223	219	185	255
+	67	308	290		346	322	340	292	155	242	198	196	223	221	185	255
+	71	308	296		352	332	347	297	156	245	200	196	225	224	186	259
+	73	313	300		353	335	354	300	159	245	200	201	227	225	185	261
+	75	312	302		354	340	358	300	158	252	200	196	230	227	189	263
+	79	319	305		365	345	365	305	158	250	196	196	258	225	190	267
+	81	318	308		361	343	363	302	162	250	197	200	229	227	187	265
+	83	321	311		364	347	364	310	162	254	194	202	231	229	190	268
+	85	327	319		369	348	365	314	166	256	198	207	234	236	194	271
+	87	327	317		367	351	366	316	169	259	200	210	237	240	198	274
+	90	327	318		372	359	369	318	170	261	210	214	241	244	200	277

TOXICITE A TERME DU C 147 A SUR RAT DOSE FAIBLE

(Courbes de poids exprimées en g)

ANIMAUX	M A L E S							F E M E L L E S							Moyennes
	n° 1	n° 2	n° 3	n° 4	n° 5	n° 6	n° 7	n° 1	n° 2	n° 3	n° 4	n° 5	n° 6	n° 7	
Jours															
Avant traitement															
— 7	109	143	121	109	100	102	118	120	117	162	160	156	152	141	129
— 6	114	157	126	111	94	103	123	125	125	167	168	163	160	146	134
— 5	116	155	128	113	97	108	125	128	129	172	172	168	169	147	137
— 4	122	165	137	121	100	114	130	128	130	173	169	170	166	149	141
— 3	135	185	154	138	117	128	146	136	133	181	176	174	170	151	152
— 2	137	190	157	141	121	132	150	144	132	184	177	175	174	148	154
+ 3	142	193	161	145	124	138	154	149	134	186	178	176	175	152	157
+ 8	158	213	177	162	154	160	157	157	137	192	181	184	185	157	169
+ 11	160	230	184	165	160	170	170	150	140	195	180	178	182	158	173
+ 14	171	235	194	173	183	184	177	162	141	196	181	191	190	163	181
+ 16	175	240	201	178	190	188	184	166	146	197	185	199	196	164	186
+ 18	173	245	202	180	200	188	188	163	145	200	183	187	188	164	186
+ 22	185	255	213	192	213	200	201	168	150	204	188	197	200	164	195
+ 24	220	263	220	220	225	204	220	170	149	202	197	200	202	162	203
+ 26	210	265	225	205	230	210	220	175	155	210	186	200	192	167	203
+ 28	223	257	219	200	221	191	215	170	150	203	184	199	188	166	199
+ 30	221	264	228	208	229	195	226	170	152	210	182	200	194	165	203
+ 32	221	270	232	208	234	200	226	175	157	209	187	200	200	168	206

+	35	230	278	239	219	245	208	240	176	157	206	192	198	207	171	212
+	37	232	285	246	225	250	212	247	180	157	204	190	201	210	169	215
+	39	239	290	249	227	253	216	250	180	160	208	192	201	206	174	217
-	42	245	297	256	228	248	222	259	179	164	209	189	207	213	174	221
+	44	251	296	260	236	267	224	263	186	160	208	194	206	211	176	224
+	46	250	300	260	240	270	225	265	184	165	210	195	201	210	176	225
-	49	250	302	266	240	270	230	268	188	164	210	194	204	212	172	226
+	51	254	303	268	242	272	234	271	184	160	205	196	204	215	175	227
-	53	254	305	269	249	276	235	277	187	167	209	198	209	215	175	230
+	56	259	312	274	250	284	236	280	184	161	208	195	210	217	174	232
+	58	258	319	277	253	288	242	284	190	170	216	197	214	221	181	236
-	60	260	322	280	258	292	242	280	186	163	215	196	212	220	176	236
+	63	265	324	286	264	296	249	289	190	168	215	198	211	226	181	240
+	65	269	320	288	263	287	250	288	191	166	219	198	208	230	176	239
+	67	268	321	289	270	299	250	292	194	167	215	198	208	224	177	241
+	71	272	330	291	270	304	255	295	194	167	222	201	213	225	179	244
+	73	275	332	296	276	305	260	301	197	167	224	201	215	228	181	247
+	75	275	341	300	272	308	260	298	197	169	222	203	214	228	184	248
+	79	275	344	305	283	315	268	305	200	170	225	205	220	235	184	252
+	81	283	350	300	270	315	267	307	200	170	226	202	223	234	181	252
+	83	287	354	310	274	317	270	311	203	172	225	204	226	237	177	255
+	85	288	357	312	277	321	272	314	207	174	227	206	229	238	184	257
+	87	290	361	312	282	326	272	311	207	175	231	210	230	241	187	259
+	90	293	363	315	285	326	272	313	207	174	235	212	230	242	190	261

TEMOIN

(Courbes de poids exprimées en g)

ANIMAUX	M A L E S							F E M E L L E S							Moyennes
	n° 1	n° 2	n° 3	n° 4	n° 5	n° 6	n° 7	n° 1	n° 2	n° 3	n° 4	n° 5	n° 6	n° 7	
Avant traitement															
Jours															
— 7	150	148	164	136	130	102	142	140	121	146	118	106	131	109	131
— 6	154	154	172	142	136	105	150	145	124	150	126	111	138	112	137
— 5	160	162	179	149	143	112	163	149	125	157	131	111	143	118	144
— 4	144	147	162	137	130	98	149	153	125	154	130	115	143	122	136
— 3	167	166	183	154	151	114	169	155	127	155	135	116	146	127	147
— 2	188	185	203	171	150	128	178	158	129	162	151	132	150	137	159
+ 3	200	197	212	179	148	134	200	166	128	163	161	136	151	144	165
+ 8	202	192	232	192	162	152	226	168	131	167	174	142	156	154	175
+ 11	210	196	240	205	180	155	240	175	132	170	174	150	155	152	181
+ 14	223	211	248	215	192	168	242	178	138	175	185	156	163	163	190
+ 16	230	220	252	218	206	174	246	179	137	178	190	162	168	166	195
+ 18	231	220	255	220	205	172	245	183	135	175	185	161	165	165	194
+ 22	253	239	265	266	220	185	252	188	137	185	196	170	166	170	206
+ 24	261	246	268	250	225	189	260	178	139	182	196	170	172	170	207
+ 26	270	255	285	255	235	194	265	187	140	187	201	172	168	174	213
+ 28	271	250	281	250	227	192	266	181	137	185	199	168	171	175	211
+ 30	282	261	284	252	240	195	265	187	140	185	192	172	168	174	214
+ 32	288	267	292	264	243	196	274	187	140	187	205	175	176	178	219

+ 35	296	273	294	270	247	204	275	196	145	196	205	181	179	182	224
+	305	277	294	274	253	210	275	190	149	195	215	182	182	185	227
+	312	280	298	280	257	214	288	197	150	198	215	185	184	186	232
+	312	283	299	284	263	219	288	196	147	195	212	188	177	188	232
+	322	285	300	285	265	221	292	192	148	196	226	195	190	190	236
+	324	290	300	287	270	226	291	195	154	200	215	194	185	190	237
+	336	292	302	300	266	226	294	194	154	195	219	195	187	190	239
+	338	293	305	297	278	227	300	194	151	199	220	189	184	194	240
+	338	297	307	300	277	229	306	196	154	195	219	195	191	193	242
+	345	302	316	305	280	231	306	196	152	195	220	198	190	191	245
+	345	300	317	303	282	233	305	200	155	200	220	200	188	192	246
+	352	303	320	305	284	237	310	200	155	192	222	200	192	195	247
+	358	307	322	309	289	241	312	203	154	199	220	206	192	195	250
+	355	309	317	311	284	236	315	202	159	196	220	205	192	195	250
+	355	310	320	311	284	238	315	202	156	199	222	205	196	198	251
+	362	312	321	311	288	241	318	207	156	200	220	210	198	199	253
+	368	315	326	317	293	243	325	208	159	202	224	211	200	200	256
+	368	296	326	320	282	245	325	208	154	200	200	200	195	200	251
+	373	314	326	326	302	251	330	205	160	205	225	212	203	200	259
+	371	311	325	326	293	250	329	210	162	205	225	213	205	200	259
+	373	314	327	330	299	257	332	215	175	212	227	221	209	207	264
+	375	317	331	334	297	260	334	217	179	217	231	226	213	213	267
+	375	320	334	337	299	262	334	222	184	222	233	231	216	219	270
+	378	323	334	338	302	262	334	230	190	224	237	234	221	223	273

FORMULE LEUCOCYTAIRE	POLYNUCLEAIRES			LYM- PHO- CYTES	MONO- CYTES
	Neutro- philes	Eosino- philes	Baso- philes		
Témoin mâle n° 9	38	3		57	2
Témoin femelle n° 2	26	3		71	
Doses faibles					
Mâle n° 23	18	1		80	1
Mâle n° 25	39			60	1
Femelle n° 15	19	3		76	2
Femelle n° 17	20	2		77	1
Doses fortes					
Mâle n° 37	21	2		77	
Mâle n° 39	17	2		81	
Femelle n° 30	43	1		54	2
Femelle n° 31	22	1		75	2

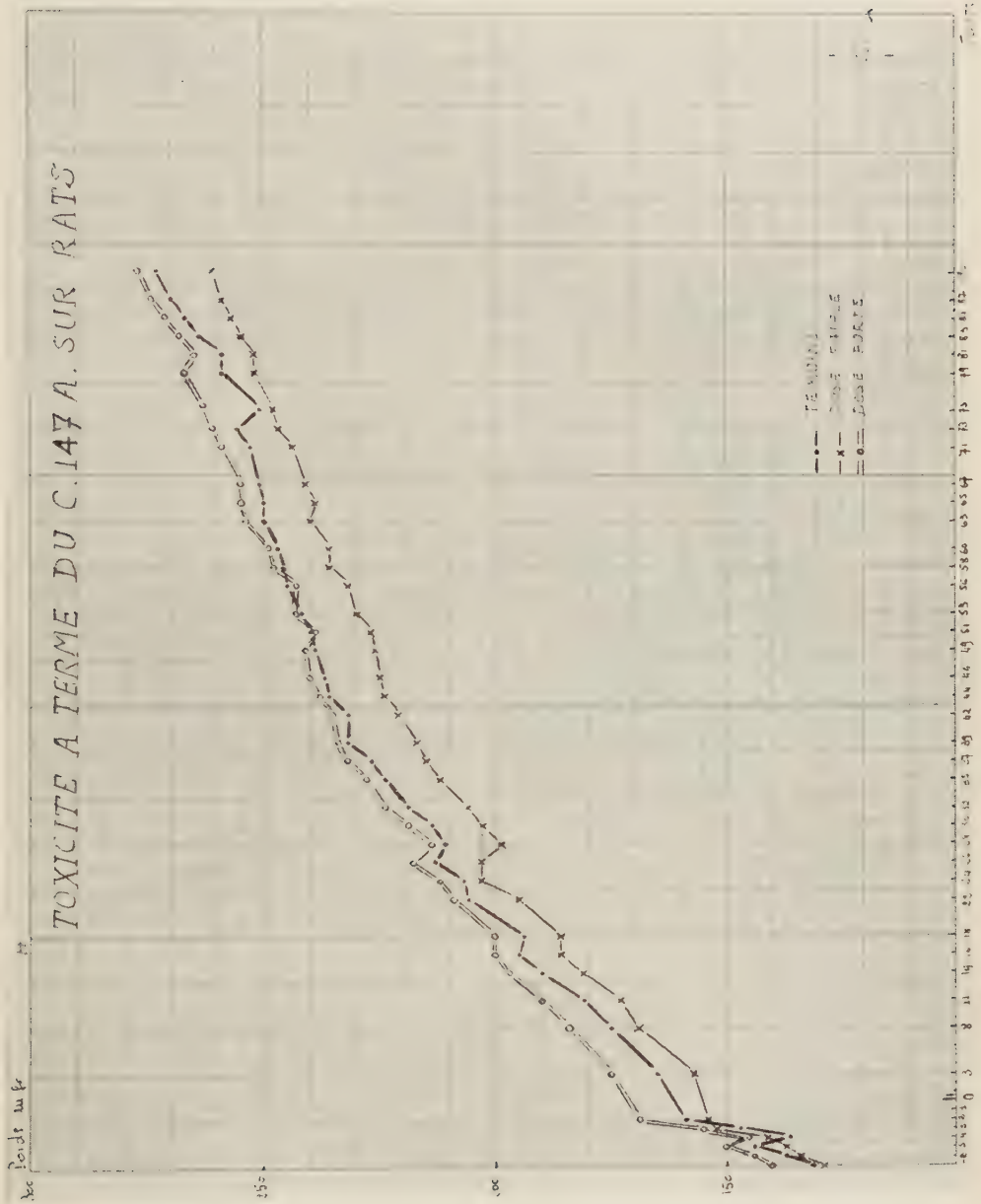
NUMERATION GLOBULAIRE	HEMATIES	HEMO- GLOBINE	LEUCOCYTES
Témoin mâle n° 9	9.000.000	85 %	14.000
Témoin femelle n° 2	8.300.000	80 %	11.400
Doses faibles			
Mâle n° 23	10.100.000	80 %	7.400
Mâle n° 25	9.000.000	85 %	10.200
Femelle n° 15	7.600.000	85 %	12.000
Femelle n° 17	8.000.000	85 %	9.800
Doses fortes			
Mâle n° 37	9.000.000	90 %	8.800
Mâle n° 39	5.500.000	90 %	11.400
Femelle n° 30	8.000.000	80 %	9.600
Femelle n° 31	9.500.000	80 %	7.000

3) Examen histologique :

Les prélèvements ont été effectués sur : estomac, foie, rate, reins, surrénales.

Les tissus ont été fixés au Bouin et au formol neutre pendant 48 heures, déshydratés par les alcools et inclus en paraffine.

Les coupes de 5 à 7 millimicrons ont été colorées par Glycémalum Eosine : il n'a été relevé aucune anomalie notable sur les lames examinées.



*c) Examen du comportement des animaux
durant un mois après la fin du traitement*

Trois animaux de chaque lot et de chaque sexe ont été examinés durant un mois après trois mois de traitement. Leur comportement a été normal et aucune anomalie apparente n'est à signaler.

IV. - CONCLUSIONS

Après administration de C 147 A durant 90 jours, chez des rats des deux sexes, il a été décelé, dans les conditions expérimentales précitées :

- Un comportement normal des animaux.
 - Une croissance normale des animaux traités, analogue à celle des témoins.
 - Sur les animaux sacrifiés après 90 jours de traitement :
 - analogie des résultats des examens hématologiques des animaux traités et des animaux témoins ;
 - absence de lésion anatomo-pathologique.
 - Sur les animaux mis en observation durant un mois après 90 jours de traitement : comportement identique pour essais et témoins.
- Cette expérimentation donne donc des résultats satisfaisants.
-

C - TOXICITÉ CHRONIQUE A TERME (*45 jours*)
ÉTUDE DE LA TOLÉRANCE DU C 147 A
CHEZ LE COBAYE
DANS LES CONDITIONS NORMALES D'EMPLOI

I. - GENERALITES

En vue d'examiner la tolérance du C 147 A dans les conditions normales d'emploi, nous avons administré le produit au cobaye par sonde gastrique, après mise en suspension dans la gomme adragante des comprimés de C 147 A finement broyés au mortier.

II. - TECHNIQUE

Le protocole expérimental est le suivant :

a) Conditions générales

— Animaux :

Des cobayes, de 200-250 g. provenant d'un même élevage et soumis à un régime préalable identique, sont répartis en plusieurs lots de sexes différents.

On s'assure, avant de commencer le traitement, que les animaux ont un comportement normal, et qu'ils présentent une courbe de poids ascendante.

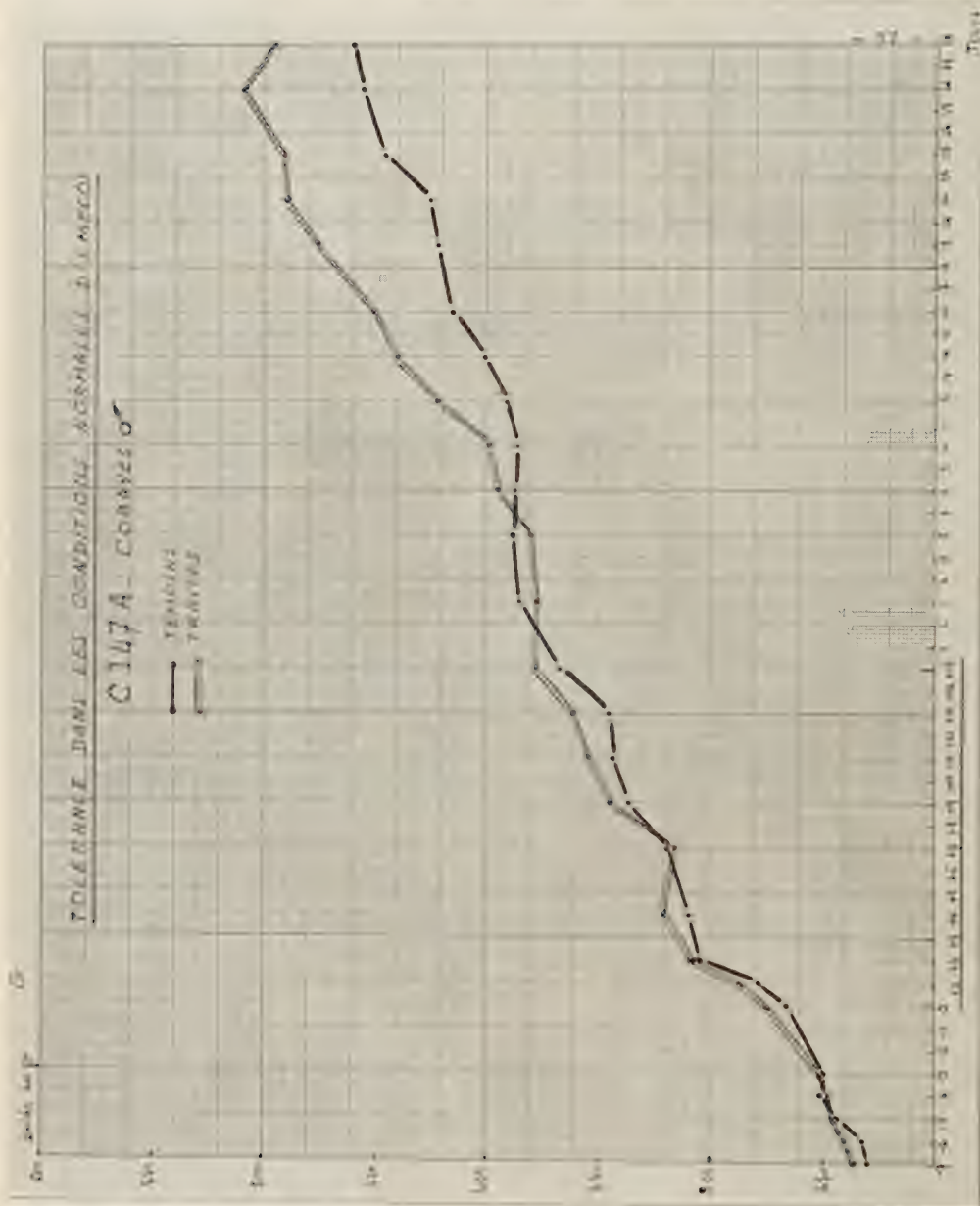
TOLÉRANCE DU C 147 A
DANS LES CONDITIONS NORMALES D'EMPLOI
CHEZ LE COBAYE MALE
 (Courbes de poids exprimées en g)

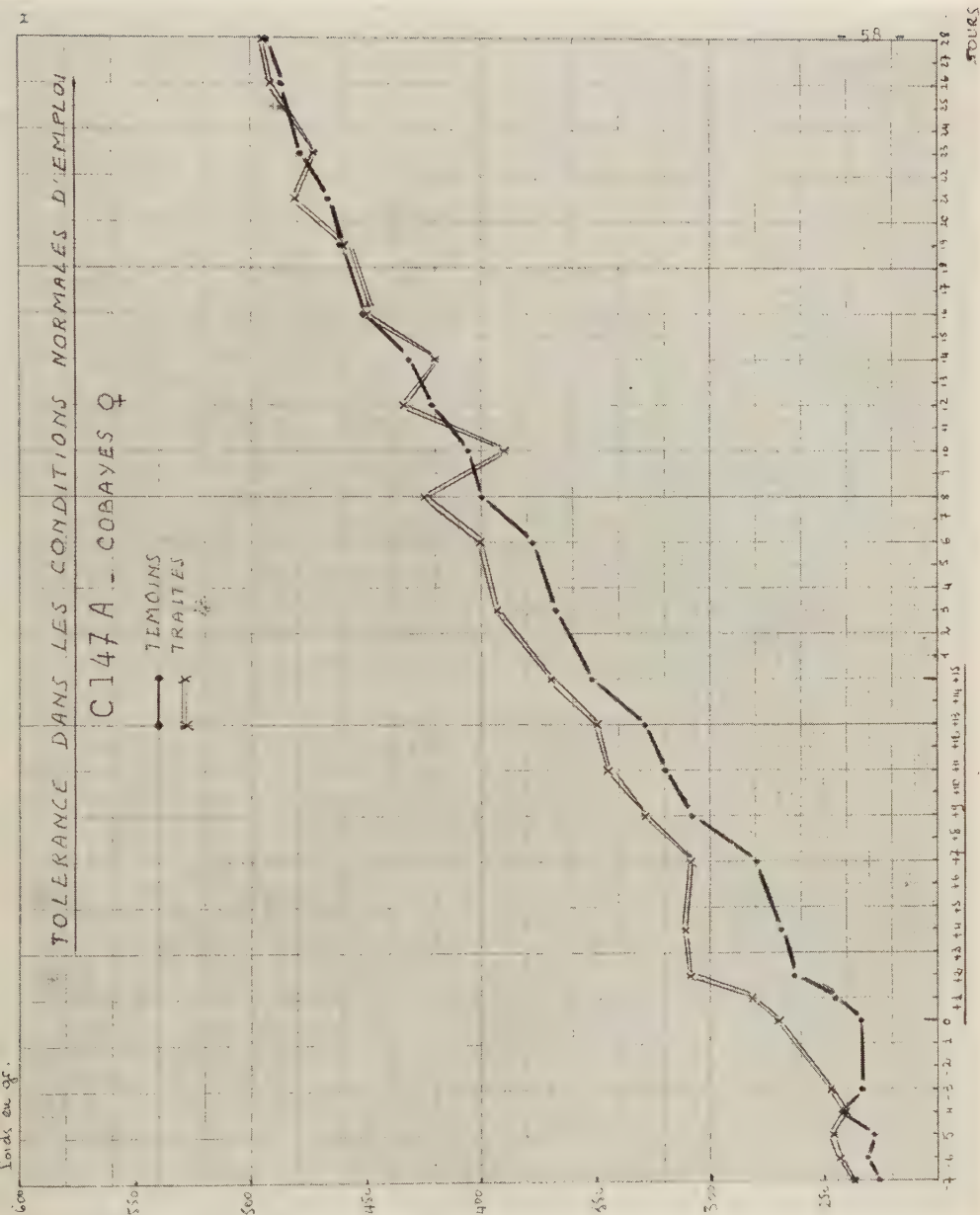
— 62 —

ANIMAUX	T E M O I N S				T R A I T E S A U C 147 A					
	n° 1	n° 2	n° 3	Moyennes	n° 1	n° 2	n° 3	n° 4	n° 5	Moyennes
Avant traitement	Jours									
	— 7	240	238	213	230	260	218	240	229	236
	— 6	244	240	213	232	269	224	245	229	240
	— 5	244	262	224	243	282	232	238	236	245
	— 4	254	270	229	251	285	224	251	242	247
	— 3	251	262	236	249	295	228	247	242	251
	0	273	282	242	266	315	257	275	264	275
Traitement	1	280	295	258	278	325	268	282	277	287
	2	298	330	284	304	358	303	304	283	309
	4	305	334	287	309	366	312	321	298	320
	7	324	338	296	319	317	299	315	281	315
	9	338	354	315	336	392	340	345	305	344
	11	344	360	325	343	400	345	361	305	354
	13	331	370	335	345	416	354	361	325	361
O B S E R V A T I O N	15	360	400	340	367	415	375	381	358	378
	3	370	420	365	385	355	372	400	375	377
	6	358	435	372	388	312	385	417	390	380
	8	351	435	382	387	315	402	431	406	394
	10	342	435	382	386	428	405	446	411	399
	12	331	446	397	391	342	428	459	431	422
	14	339	458	407	401	462	440	480	446	440
	16	345	482	420	416	390	440	478	465	451
	19	348	486	431	422	426	467	514	481	476
	21	345	503	426	425	446	471	533	508	490
	23	360	523	454	446	430	485	532	503	491
	26	371	535	461	456	474	500	543	510	510
	28	385	535	459	460	461	481	531	488	496
	30	397	542	467	469	469	490	542	496	506
32	409	559	478	482	480	502	553	503	516	

TOLÉRANCE DU C 147 A
DANS LES CONDITIONS NORMALES D'EMPLOI
CHEZ LE COBAYE FEMELLE
Courbes de poids exprimées en g

ANIMAUX	T E M O I N S				T R A I T E S A U C 147 A					
	n° 1	n° 2	n° 3	Moyennes	n° 1	n° 2	n° 3	n° 4	n° 5	Moyennes
Jours Avant traitement	207	220	250	226	217	224	296	230	220	237
	— 7		252	231	221	229	300	239	227	243
	— 6	215	227	228	215	230	310	238	237	246
	— 5	212	220	252	217	237	300	227	224	241
	— 4	227	241	258	223	236	315	227	236	247
	— 3	215	216	268	242	264	334	250	263	270
0	207	219	276	234						
1 + 2 + 4 + 7 + 9 + 11 + 13 + 15	234	209	293	245	258	280	340	262	271	282
	254	211	324	263	275	308	365	288	308	309
	246	229	333	269	272	312	371	288	314	311
	260	237	344	280	281	311	368	283	305	309
	290	260	375	308	308	330	378	304	324	329
	300	280	379	320	317	353	400	332	325	345
3 6 8 10 12 14 16 19 21 23 26 28 30 32	298	288	400	329	324	360	406	336	326	350
	325	303	429	352	339	383	420	352	256	370
	345	320	440	368	360	415	435	372	386	393
	360	335	440	378	372	435	437	368	395	401
	380	350	470	400	392	441	456	372	414	415
	385	356	476	406	370	412	434	348	388	390
OBSERVATION	398	371	498	422	419	454	471	398	428	434
	408	374	513	432	404	445	457	372	421	420
	425	390	542	452	428	481	490	407	450	451
	436	404	545	462	425	488	516	414	456	460
	446	418	538	467	448	523	532	429	473	481
	456	422	560	479	422	510	512	436	485	473
	462	429	569	487	455	518	528	456	497	491
	474	431	575	493	462	536	534	452	490	495
	487	440	584	504	470	544	547	463	498	504
	494	456	596	515	476	560	552	475	509	514





— *Nourriture :*

Pendant toute la durée de l'expérience, soit 7 jours d'observation préalable, 15 jours de traitement et 1 mois d'observation après traitement, les animaux ont eu une nourriture identique : Provende extra-labo et eau fraîche à volonté.

b) *Conditions particulières*

— *Les animaux* reçoivent quotidiennement, par voie orale, à l'aide d'une sonde gastrique, une dose de comprimés de C 147 A, préalablement broyés et mis en suspension dans la gomme adragante à 1 p. 100, sous un volume de 0,2 ml/100 g de poids corporel. La dose ingérée a été calculée comme correspondant à la prise de 30 comprimés par jour pour un homme de 70 kg, soit 5 fois la dose moyenne préconisée en thérapeutique (6 comprimés par jour).

— Les animaux sont répartis comme suit :

- *traités* : 5 mâles et 5 femelles (recevant le C 147 A),
- *témoins* : 3 mâles et 3 femelles (recevant la gomme seule).

— *La courbe de croissance* est établie après pesée de chaque animal repéré individuellement (pesées quotidiennes ou tous les deux jours), et le comportement général des animaux est observé pendant les 7 semaines de l'essai.

III. - RESULTATS

Les animaux sont en parfaite santé apparente durant toute l'expérience, et aucune mortalité n'a été observée. Les courbes moyennes de poids présentent une allure générale ascendante, tant pour les traités que pour les témoins, et ceci chez les mâles comme chez les femelles (tableaux et courbes ci-contre).

IV. - CONCLUSIONS

Dans les conditions expérimentales précitées, à une dose équivalant à 5 fois la dose moyenne préconisée chez l'homme, les comprimés de C 147 A semblent parfaitement tolérés chez le cobaye.

D - RECHERCHE DES EFFETS TÉRATOGENES

I. - GENERALITES

Les essais entrepris en vue de la mise en évidence d'un éventuel effet tératogène de la préparation à examiner sont réalisés d'après le protocole préconisé par CHEYMOL (31), et en tenant compte des « suggestions pour la recherche des effets tératogènes des substances destinées à la thérapeutique ». (Annexe à la circulaire n° 2.282 du ministère de la Santé publique).

II. - TECHNIQUE

— *Choix des animaux :*

Utiliser au moins deux espèces animales placentaires, telles que le rat et le lapin (ou souris).

— *Choix des doses :*

« La dose utilisée doit être inférieure à la dose pouvant avoir donné lieu à des accidents lors des essais de toxicité chronique ». Les expériences portent sur au moins 3 doses situées dans le rapport de 1 à 10.

— *Durée et voie d'administration :*

Le produit est administré quotidiennement, dans une des espèces, de 8 jours avant l'accouplement jusqu'au sacrifice ou jusqu'à la mise bas ; dans l'autre, à partir de l'accouplement et jusqu'au sacrifice ou jusqu'à la mise bas.

La voie d'administration utilisée est celle préconisée pour la thérapeutique.

— *Nombre d'animaux :*

Lapins :

Utiliser 22 femelles en cages isolées :

- 4 témoins,
- 18 traitées, recevant le produit de 8 jours avant l'accouplement jusqu'à la mise bas (gestation : 30-35 jours).

Sacrifier 3 jours avant la mise bas :

- 3 femelles pleines traitées dose forte,
- 3 femelles pleines traitées dose moyenne,
- 3 femelles pleines traitées dose faible,
- 2 femelles pleines témoins.

Vérifier le nombre de fœtus morts et vivants, les nodules de résorptions, les malformations macroscopiques.

Examiner la descendance :

- 3 femelles pleines traitées dose moyenne,
- 3 femelles pleines traitées dose faible,
- 2 femelles pleines témoins.

Vérifier le nombre de descendants (morts et vivants), leur sexe, la mortalité, les troubles de la croissance.

Rats :

Procéder de façon analogue en donnant le produit à partir du jour de l'accouplement. Utiliser 56 femelles en cages isolées :

— 8 témoins :

- 4 sacrifiés 2 jours avant la mise bas,
- 4 pour examen de la descendance (gestation : 25-30 jours).

— 48 traités :

- 8 sacrifiés 2 jours avant la mise bas (traités dose forte),
- 8 sacrifiés 2 jours avant la mise bas (traités dose moyenne),
- 8 sacrifiés 2 jours avant la mise bas (traités dose faible),
- 8 pour examen de la descendance (traités à dose forte),
- 8 pour examen de la descendance (traités à dose moyenne),
- 8 pour examen de la descendance (traités à dose faible).

Le pouvoir antifécondant est apprécié d'après les frottis vaginaux pratiqués sur les animaux traités et témoins, pour le contrôle de la gestation.

L'activité tératogène est déterminée par l'étude des fœtus et des placentas qui sont pesés, font l'objet d'un examen macroscopique et sont ensuite fixés pour examen microscopique des sujets douteux par coupes sériées.

Le pourcentage des nouveau-nés est déterminé entre témoins et traités.

Le comportement de la descendance est observé durant trois mois.

III. - RESULTATS

Avec les doses utilisées :

- dose forte : 3 fois la dose thérapeutique de 6 comprimés par jour pour 70 kg,
- dose moyenne : la dose thérapeutique de 6 comprimés par jour pour 70 kg,
- dose faible : 1/3 de la dose thérapeutique de 6 comprimés par jour pour 70 kg,

administrées à l'aide d'une suspension de comprimés broyés dans la gomme adragante à 1 %, nous avons observé les résultats suivants :

a) *Pouvoir antifécondant* :

Le produit à examiner n'a pas induit, chez les femelles d'expérience (rates et lapines), de retard dans le début de la gestation.

b) *Activité tératogène* :

1) *Etude des fœtus et des placentas* :

Résultats analogues entre témoins et traités.

Examen macroscopique des fœtus et des placentas : rien à signaler, résultats analogues entre témoins et traités.

2) *Etude du comportement de la descendance* :

Rien à signaler, résultats analogues entre témoins et traités.

B - ÉTUDE PHARMACOLOGIQUE

DU C 147 A

G É N É R A L I T É S

Le C 147 A représentant l'association d'un *facteur vitaminique P* particulièrement actif : anthocyanosides extraits de *vaccinium myrtillus*, d'un *antispasmodique vasodilatateur* : le chlorhydrate de papavérine, d'un *vasodilatateur* : l'acide nicotinique, et d'un *sédatif* : le phénobarbital, qui sont tous des produits connus, spécialisés et utilisés pour leurs propriétés pharmacologiques et leurs actions thérapeutiques parfaitement mises en évidence, nous avons cru bon de procéder :

- 1) A une étude bibliographique de rappel portant sur ces produits, en vue de justifier l'intérêt d'une telle association (cette étude a été rapportée au début de notre thèse).
- 2) A une mise en évidence de l'activité de la préparation C 147 A sur la perméabilité capillaire.
- 3) A une mise en évidence de l'activité antispasmodique de la préparation C 147 A, attribuable à la papavérine.
- 4) A une mise en évidence de l'activité sédatrice de la préparation C 147 A, attribuable au phénobarbital.
- 5) A une mise en évidence de l'activité vasodilatatrice de la préparation C 147 A, attribuable à la papavérine et à l'acide nicotinique.

A . ACTION DU C 147 A

SUR LA PERMÉABILITÉ CAPILLAIRE

I. - GENERALITES

Dans le but d'apprécier un effet vitaminique P, nous avons recherché l'action du C 147 A sur la perméabilité capillaire chez le lapin, en faisant appel au test au bleu trypan, selon une variante de la méthode d'AMBROSE et DE EDS (AMBROSE et DE EDS) (5).

II. - TECHNIQUE

a) Principe de la méthode

Le test permet la mise en évidence d'un renforcement de la paroi des capillaires sanguins cutanés chez le lapin albinos, préalablement soumis à un régime capillaro-fragilisant.

Après administration par voie veineuse d'une solution de bleu trypan, l'application sur la peau de la région abdominale d'une substance irritante, favorise l'apparition du colorant par accroissement de la perméabilité capillaire. L'administration de facteur vitaminique P retarde l'apparition des taches de colorant.

b) Protocole expérimental

1) Choix des animaux :

On utilise des lapins albinos pesant environ 2 à 4.5 kg. Ils sont privés de verdure durant 4 semaines avant l'essai, et reçoivent pour toute nourriture du son mouillé, de l'avoine et de l'eau.

La veille de l'expérience, les lapins carencés sont soumis à une soigneuse épilation, de l'apophyse xyphoïde à la région inguinale. Cette surface est divisée en 20 carrés égaux, destinés à recevoir l'application de l'agent irritant.

2) Choix du matériel :

— *Le colorant* servant d'indicateur coloré est une solution à 1 p. 100 de bleu trypan purifié, commercialisé sous le nom de « Parkipan » par les Laboratoires ARON. Il sera administré par voie intra-veineuse, dans la veine marginale de l'oreille, à raison de 1 ml de solution à 1 p. 100 par kg de poids corporel.

— *L'irritation* est produite par application, aux emplacements prévus à cet effet, sur la peau épilée, durant 30 secondes, de deux tampons de coton de 1 cm sur 1 cm, imbibés de chloroforme. Cette irritation favorise la diffusion du colorant hors des capillaires, vers les liquides interstitiels, il en résulte l'apparition d'une tache bleue à l'endroit ainsi irrité.

— *Le temps* écoulé entre l'application du coton imbibé de chloroforme et l'apparition de la tache bleue est mesuré à l'aide d'un chronomètre. Ce temps est accru après administration de facteur vitaminique P.

3) Conditions expérimentales générales :

Les animaux sont répartis en deux lots. Sur chaque animal du premier lot seront administrés successivement un facteur vitaminique P de préférence, et le facteur vitaminique P à tester. Cet ordre sera inversé lors de l'administration aux animaux du deuxième lot.

Le déroulement des opérations est le suivant :

— *Temps zéro* : administration par voie intra-veineuse de 1 ml/kg de solution à 1 p. 100 de bleu trypan.

— *Temps zéro + 10 minutes* : application de deux tampons de coton imbibés de chloroforme, tampons témoins T1 et T2, durant 30 secondes, puis noter les temps d'apparition t1 et t2 des taches bleues.

$$\text{soit : } t = \frac{t1 + t2}{2}$$

— *Temps 0 + 20 minutes* : administration *per os* du facteur vitaminique P de référence (par exemple 40 mg/kg d'anthocyanosides de myrtille sous forme de suspension à 2 p. 100, dans la gomme adragante à 1 p. 100).

— *Temps 0 + 40 minutes* : application de deux tampons de coton imbibés de chloroforme E1 et E2, durant 30 secondes, puis noter les temps d'apparition e1 et e2 des taches bleues.

— *Temps 0 + 50 minutes* : procéder de même que précédemment et noter e3 et e4.

— *Temps 0 + 60 minutes* : procéder de même que précédemment et noter e5 et e6.

— *Temps 0 + 70 minutes* : procéder de même que précédemment et noter e7 et e8.

Laisser l'animal au repos durant deux heures, puis procéder comme suit :

— *Temps Y* : injecter à nouveau, par voie intra-veineuse, 0,75 ml de solution de bleu trypan à 1 p. 100.

— *Temps Y + 10 minutes* : application de deux tampons de coton imbibés de chloroforme, tampons témoins T' 1 et T' 2, durant 30 secondes, puis noter les temps d'apparition t' 1 et t' 2 des taches

bleues, soit $t' = \frac{t' 1 + t' 2}{2}$

— *Temps Y + 20 minutes* : administrer *per os* le facteur vitaminique P à tester (par exemple le C 147 A à la dose correspondante à 40 mg/kg d'anthocyanosides de myrtille, sous forme de suspension à 2 p. 100 dans la gomme adragante à 1 p. 100).

— *Temps Y + 40 minutes* : application de deux tampons de coton imbibés de chloroforme P1 et P2, durant 30 secondes, puis noter les temps d'apparition p1 et p2 des taches bleues.

— *Temps Y + 50 minutes* : la même opération donne p3 et p4.

— *Temps Y + 60 minutes* : la même opération donne p5 et p6.

— *Temps Y + 70 minutes* : la même opération donne p7 et p8.

Les résultats seront consignés dans un tableau d'ensemble : pour chaque application des tampons imbibés de chloroforme les

temps $\frac{e1 + e2}{2}$, $\frac{e3 + e4}{2}$, $\frac{e5 + e6}{2}$, $\frac{e7 + e8}{2}$ sont comparés à $\frac{t1 + t2}{2}$ et les pourcentages d'allongement du temps d'apparition des

taches bleues sont calculés.

Il est procédé de la même manière avec :

$\frac{p1 + p2}{2}$, $\frac{p3 + p4}{2}$, $\frac{p5 + p6}{2}$, $\frac{p7 + p8}{2}$
par rapport à $\frac{t' 1 + t' 2}{2}$

4) Conditions expérimentales particulières :

Les lapins J2, K2 et N5 ont reçu le produit de référence (anthocyanosides de myrtille à la dose de 40 mg/kg), puis le produit à tester à la dose correspondante à 40 mg d'anthocyanosides de myrtille par kg.

Les lapins I4, I9 et J6 ont reçu les mêmes substances mais dans l'ordre inverse.

III. - RESULTATS

Un exemple détaillé (lapin n° 14) est reproduit ci-après.

Les résultats d'ensemble sont consignés dans le tableau ci-après et comparés ci-dessous.

N° des LAPINS	SEXE	POIDS en kg	Pourcentage maximum d'allongement du temps d'apparition de la tache colorée	
			ANTHOCYANOSIDES DE MYRTILLE Référence	C 147 A
J2	F	3,900	85	75
K2	F	4,200	115	64
I4	F	4,000	110	90
I9	M	3,000	70	90
J6	F	3,200	122	89
N5	M	4,000	116	100
MOYENNE = M			103	84,5
ECART STANDARD				
$\sigma = \sqrt{\frac{\sum (M - Mx)^2}{n - 1}}$			20,6	12,9

L'examen de ces résultats montre que le C 147 A présente, avec la méthode utilisée, une activité vitaminique P quelque peu inférieure à celle des anthocyanosides de myrtille utilisés seuls.

Nous pensons qu'il faut peut-être attribuer cette différence dans les réponses aux tests au bleu trypan, soit à la présence dans le C 147 A de substances vaso-dilatatrices (papavérine et acide nicotinique), soit à la dispersion normale des résultats, puisque cette différence n'est pas hautement significative, ces deux possibilités ne s'excluant pas mutuellement.

LAPIN N° 14		POIDS = 4 KG.			
TEMPS	HEURE	EXPERIMENTATION			
TEMPS 0	10 h 45	I. V. — 2 ml. de Bleu trypan à 1 %			
TEMPS 0 + 10'	10 h 55	Pose de 2 tampons T1 et T2 de chloroforme 30 secondes Apparition t1 : 11 h 05 — 10' } t = 10' t2 : 11 h 05 — 10' }			
TEMPS 0 + 20'	11 h 05	Per os 40 mg./kg (en anthocyanosides d'une suspension de C 147 A à 2 %)			
		Temps d'apparition du Bleu = P	$\frac{p1 + p2}{2}$	$\frac{p1 + p2}{2} - t$	%
TEMPS 0 + 40'	11 h 25	P1 — 11 h 39 : p1 = 14' P2 — 11 h 39 : p2 = 14'	$\frac{14 + 14}{2} = 14'$	14 — 10 = 4'	$\frac{4 \times 100}{10} = 40 \%$
TEMPS 0 + 50'	11 h 35	P3 — 11 h 51 : p3 = 16' P4 — 11 h 53 : p4 = 18'	$\frac{16 + 18}{2} = 17'$	17 — 10 = 7'	$\frac{7 \times 100}{10} = 70 \%$
TEMPS 0 + 60'	11 h 45	P5 — 12 h 04 : p5 = 19' P6 — 12 h 04 : p6 = 19'	$\frac{19 + 19}{2} = 19'$	19 — 10 = 9'	$\frac{9 \times 100}{10} = 90 \%$
TEMPS 0 + 70'	11 h 55	P7 — 12 h 07 : p7 = 12' P8 — 12 h 07 : p8 = 12'	$\frac{12 + 12}{2} = 12'$	12 — 10 = 2'	$\frac{2 \times 100}{10} = 20 \%$

LAPIN N° 14 (suite)		POIDS = 4 KG.		
TEMPS	HEURE	EXPERIMENTATION		
TEMPS Y	13 h 35	I. V. — 0,75 ml. de Bleu trypan à 1 %		
Y + 10'	13 h 45	Pose de 2 tampons T 1 et T'2 de chloroforme 30 secondes Apparition t'1 — 13 h 54 — 9' } t'2 — 13 h 54 — 9' } t' = 9		
Y + 20'	13 h 55	Per os 40 mg./kg d'une solution d'Anthocyanosides à 2 %		
		Temps d'apparition du Bleu = e	$\frac{e1 + e2}{2}$	$\frac{e1 + e2}{2} - t'$ %
Y + 40'	14 h 15	E1 — 14 h 30 : e1 = 15' E2 — 14 h 32 : e2 = 17'	$\frac{15 + 17}{2} = 16'$	$\frac{16 - 9 = 7'}{7 \times 100} = 78 \%$ 9
Y + 50'	14 h 25	E3 — 14 h 42 : e3 = 17' E4 — 14 h 42 : e4 = 17'	$\frac{17 + 17}{2} = 17'$	$\frac{8 \times 100}{9} = 89 \%$
Y + 60'	14 h 35	E5 — 14 h 55 : e5 = 20' E6 — 14 h 53 : e6 = 18'	$\frac{20 + 18}{2} = 19'$	$\frac{10 \times 100}{9} = 110 \%$
Y + 70'	14 h 45	E7 — 14 h 59 : e7 = 14' E8 — 15 h 01 : e8 = 16'	$\frac{14 + 16}{2} = 15'$	$\frac{6 \times 100}{9} = 67 \%$

IV. - CONCLUSION

Après administration par voie orale chez le lapin, le C 147 A possède une nette activité vitaminique P, mise en évidence avec le test au bleu trypan.

Cette activité sur la perméabilité capillaire, bien que légèrement inférieure, est du même ordre de grandeur que celle présentée dans des conditions analogues sur les mêmes animaux par les anthocyanosides de myrtille employés seuls.

B - ACTIVITÉ SPASMOLYTIQUE DU C147 A

I. - GENERALITES

Nous avons recherché l'une des actions de la papavérine contenue dans le C 147 A en examinant son activité spasmolytique musculotrope *in vitro* à l'égard du chlorure de baryum sur le duodénum isolé de rat, selon la technique de MAGNUS (68).

II. - TECHNIQUE

a) Principe

On détermine la dose de papavérine qui, après contact de 30 secondes avec l'organe isolé, diminue de 50 % la contraction provoquée par le chlorure de baryum. On opère avec la préparation à essayer, comme avec la papavérine de référence, en cherchant la dose 50 % active.

b) Protocole expérimental

1) Choix du matériel :

Le montage des préparations expérimentées a nécessité l'emploi d'un bain-marie thermostatique « type Valette » (Ets JOUAN), pour organes isolés d'animaux homéothermes.

2) *Choix des réactifs :*

Le liquide de Tyrode correspond à la formule suivante :

- Chlorure de sodium	8 g
- Chlorure de potassium	0,2 g
- Chlorure de calcium	0,2 g
- Chlorure de magnésium	0,1 g
- Glucose	1 g
- Carbonate monosodique	q.s.p. pH convenable
- Eau distillée	q.s.p. 1.000 ml

Pour éviter la précipitation de la papavérine, le pH est ajusté à 6.5.

Toutes les solutions des produits expérimentés sont effectuées dans le Tyrode.

3) *Choix des animaux :*

Sur un rat albinos de race « Wistar », d'un poids de 150 à 200 g, à jeun depuis 24 heures, saigné par section des carotides, on prélève rapidement, par laparotomie médiane, un fragment de 6 à 10 cm de duodénum dès la fin de l'estomac, en éliminant toutefois le sphincter pylorique, libéré de son mésentère. Immergé sans tarder dans le bain de Tyrode froid, il est vidé de son contenu par lavages successifs à la seringue. On isole un fragment de un centimètre à deux centimètres limité à ses deux extrémités par deux ligatures lâches, qui serviront secondairement à le relier à la tige-support et au levier du myographe.

Ainsi paré, l'organe isolé est installé dans la cuve d'expérimentation. Remplie de liquide de Tyrode jusqu'au trait de jauge (25 ml) et convenablement aérée, cette dernière est toujours plongée dans le bain thermostatique réglé à 38° 5. L'intestin isolé y est abandonné à un repos de 20 minutes environ, interrompu seulement par plusieurs lavages au Tyrode tiédi à 38° 5. L'expérimentation commence lorsque le segment est stabilisé, la décontraction achevée.

4) *Conditions expérimentales :*

On fait agir des doses contracturantes de chlorure de baryum de l'ordre de 1 à 4 mg.

On cherche la dose de papavérine (50 à 150 mcg) qui, après contact de 30 secondes, diminue de 50 % le spasme provoqué par le chlorure de baryum.

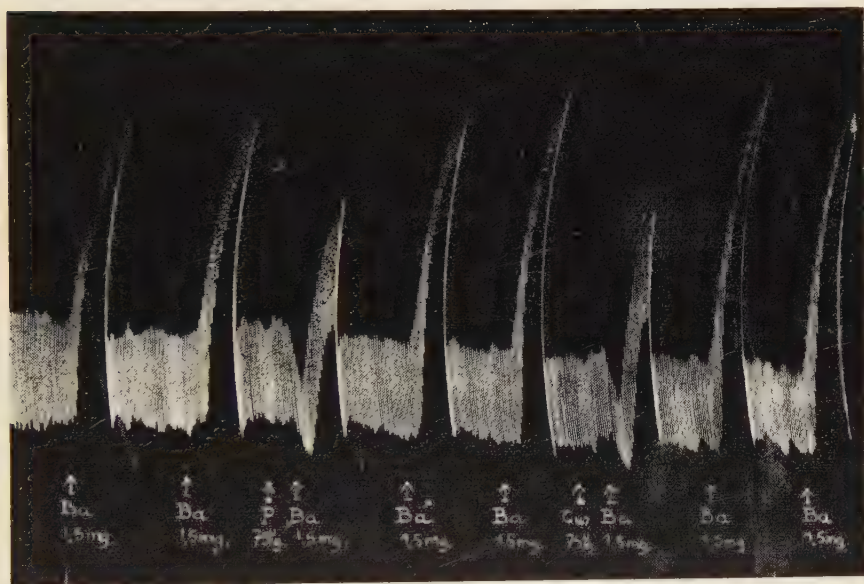
On opère avec la préparation à essayer comme avec la solution de chlorhydrate de papavérine de référence, en cherchant la dose 50 % active. Pour cela, les comprimés de C 147 A sont lavés à l'eau bi-distillée, puis broyés au mortier et additionnés de liquide de Tyrode (solution mère : 1 comprimé pour 50 ml), après agitation magné-

tique et filtration on obtient une solution mère devant correspondre à 600 mcg de chlorhydrate de papavérine par ml. Les solutions expérimentées sont obtenues par dilution du filtrat de la solution mère dans le liquide de Tyrode.

III. - RESULTATS

Les essais effectués sur 10 duodénums isolés de rat donnent des résultats analogues en ce qui concerne les effets antagonistes, vis-à-vis du spasme induit par le chlorure de baryum, du C 147 A et du chlorhydrate de papavérine seul, à concentrations égales en papavérine.

Un exemple est rapporté dans le cliché ci-après : l'action antagoniste du C 147 A est obtenue de façon semblable à celle décelée avec la papavérine seule pour 75 mcg en chlorhydrate de papavérine, vis-à-vis des spasmes induits par 1,5 mg de chlorure de baryum.



Duodénum isolé de rat :

- Ba : chlorure de baryum 1,5 mg.
- P : chlorhydrate de papavérine 75 mcg.
- C 147 A : dose correspondante à 75 mcg en chlorhydrate de papavérine.

IV. - CONCLUSION

Sur le duodénum isolé du rat, l'action spasmolytique du C 147 A vis-à-vis du spasme déclenché par le chlorure de baryum est identique à celle présentée par la papavérine seule, à la même concentration.

C - ACTION SÉDATIVE DU C 147 A

I. - GENERALITES

« Le signe le plus banal de la sédation chez l'animal est la réduction de son activité motrice spontanée » BOISSIER (19).

Pour étudier l'effet sédatif du C 147 A sur la motilité spontanée de la souris, il a été fait appel à la méthode des cages tremblantes (activographie).

II. - TECHNIQUE

a) Appareils

Les appareils utilisés comprennent une cage en métal léger perforé, un bras horizontal pouvant osciller autour d'un axe horizontal. Le bras est suspendu par un ressort très souple à une potence, il supporte la cage et un stylet enregistreur.

b) Essais

Les comprimés de C 147 A ont été écrasés, puis homogénéisés dans une suspension aqueuse de gomme adragante à 1 p. 100.

Les temps d'enregistrement sont de courte durée (15 minutes) pour éviter que la curiosité de l'animal ne s'émousse, amenant ainsi une réduction de la motilité spontanée.

Un premier enregistrement témoin de la motilité spontanée des animaux est effectué durant 15 minutes, puis 30 minutes après inges-

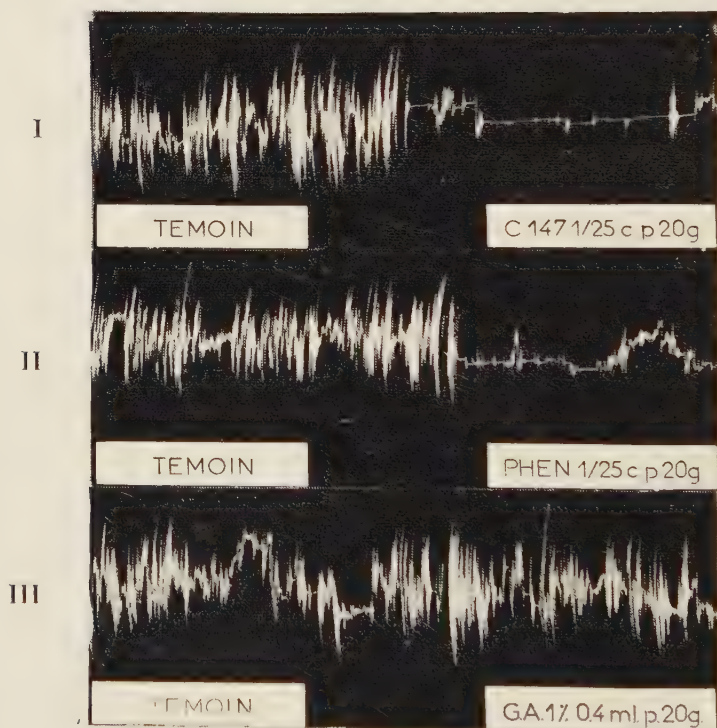
tion d'un volume déterminé (0.4 ml par 20 g de poids corporel), soit d'une suspension aqueuse de gomme adragante à 1 p. 100, soit d'une suspension analogue contenant la substance à tester.

La souris est placée dans la cage d'expérience (2 animaux par cage) et la motilité est enregistrée à nouveau durant 15 minutes.

III. - RESULTATS

Les essais ont été effectués dans les conditions expérimentales précitées, et portent sur 80 souris des deux sexes, de poids compris entre 20 et 28 grammes. Les enregistrements de la motilité spontanée des animaux d'expérience ont été réalisés le matin, les souris utilisées présentant alors des tracés plus nets que l'après-midi.

ACTION SEDATIVE DU C 147 A CHEZ LA SOURIS



- I) Effet sédatif du C 147 A à la dose de 1/25^e de comprimé par 20 grammes de poids corporel.
- II) Effet sédatif du phénobarbital seul à la dose équivalant à celle contenue dans 1/25^e de comprimé de C 147 A par 20 grammes de poids corporel.
- III) Absence d'effet sédatif de la suspension aqueuse à 1 p. 100 de gomme adragante, ingérée à la dose de 0,4 ml par 20 grammes de poids corporel.

Les résultats, illustrés par les clichés précédents, permettent de mettre en évidence un effet sédatif particulièrement net chez la souris après ingestion de C 147 A, à la dose de 1/25^e de comprimé par 20 grammes de poids corporel.

Cet effet est voisin de celui obtenu dans des conditions semblables par le phénobarbital seul, à dose équivalente.

Il est à noter que la suspension aqueuse de gomme adragante à 1 p. 100, ingérée seule, à raison de 0,4 ml par 20 grammes de poids corporel, ne détermine aucune sédation de la motilité spontanée de l'animal d'expérience.

IV. - CONCLUSION

Par la méthode des cages tremblantes (activographie), il est objectivé que le C 147 A possède, à forte dose chez la souris, un effet sédatif très marqué, attribuable au phénobarbital.

D - ACTION VASODILATATRICE DU C 147 A

I. - GENERALITES

L'action vasodilatatrice du C 147 A a été mise en évidence chez le rat d'après la méthode décrite par CHEVANCE, BASTIDE et VAUDELEAU (28).

La transillumination du septum nasal donne des valeurs de transmission lumineuse qui permettent d'apprécier le pouvoir vasomoteur d'une préparation.

II. - TECHNIQUE

a) Mode opératoire

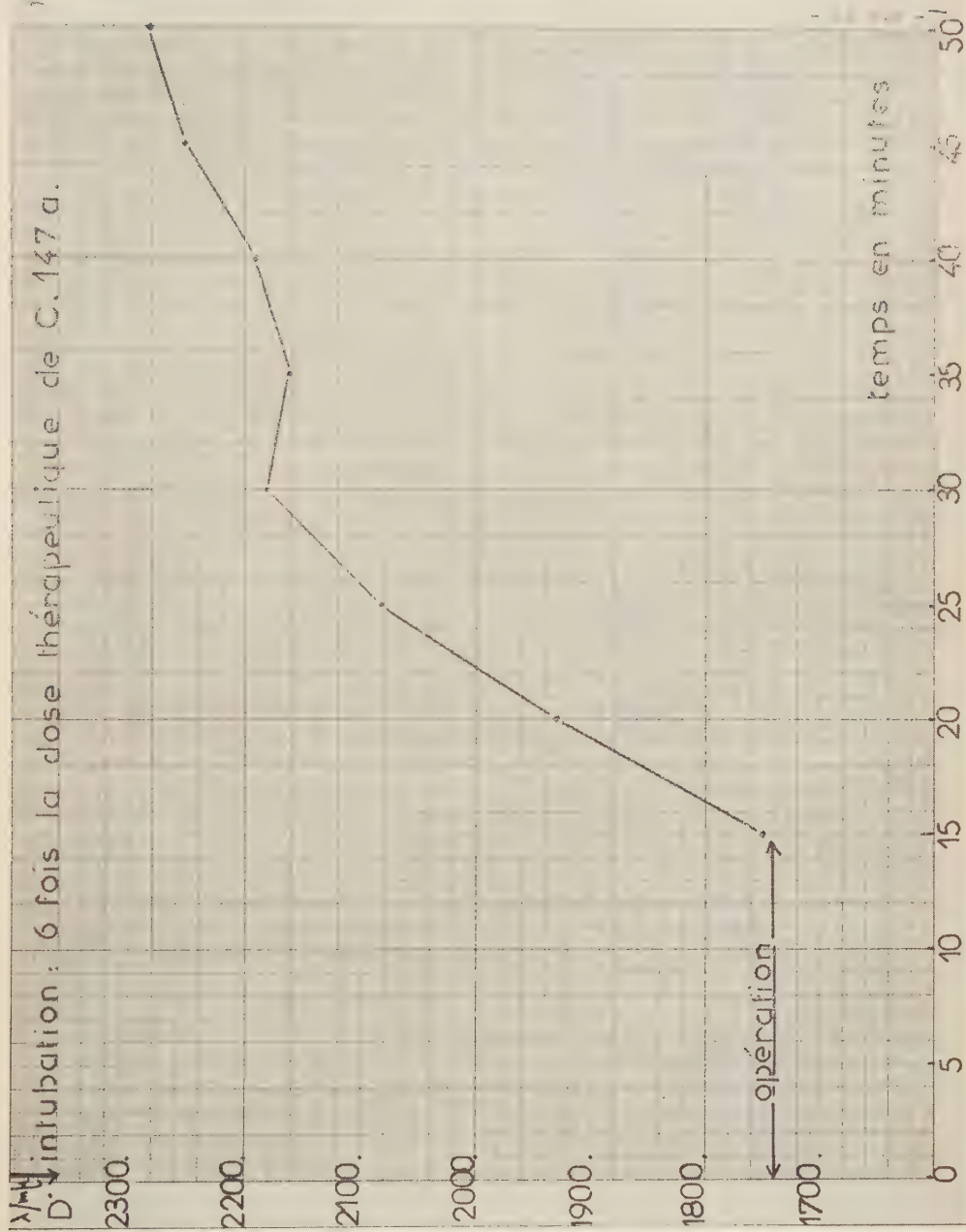
Après légère anesthésie du rat (éther) et endormissement, le septum, dans son ensemble, est disséqué en prenant soin d'éviter toute hémorragie.

Le septum (cartilages et muqueuses compris), mis à nu, est lavé au sérum physiologique, puis l'animal est placé, à l'aide d'un dispositif spécial, près d'un spectrophotomètre « Unicam SP 500 », de façon à ce que le rayon lumineux monochromatique (615 millimicrons) traverse le septum complet.

La vasodilatation se traduit par une augmentation de la densité optique.

C. 147 A — ACTION VASO-DILATATRICE

TEMPS	RAT 1	RAT 2	RAT 3	RAT 4	RAT 5	RAT 6	RAT 7	RAT 8	RAT 9	RAT 10	MOYEN-NE
0'	INTUBATION : 6 FOIS LA DOSE THERAPEUTIQUE : 0.514 COMPRIME/KG										
15'	1.250	1.290	1.740	1.725	2.350	2.350	1.670	2.600	1.540	1.020	1.753
20'	1.500	1.390	1.740	2.500	2.600	2.500	1.670	2.700	1.620	1.100	1.932
25'	2.120	1.520	1.790	2.600	2.600	2.800	1.750	2.800	1.750	1.100	2.083
30'	3.000	1.340	1.800	2.600	2.600	3.000	1.750	2.800	1.840	1.100	2.183
35'	2.500	1.350	1.690	2.600	2.900	3.000	1.750	2.800	1.840	1.200	2.163
40'	2.500	1.370	1.690	2.600	2.900	3.000	1.750	3.000	1.900	1.200	2.191
45'	2.500	1.380	1.660	2.600	2.900	3.000	2.160	3.000	2.080	1.200	2.248
50'	2.500	1.380	1.660	2.600	3.000	3.000	2.160	3.000	2.200	1.300	2.280



b) *Essais*

Le C 147 A est administré à l'animal à raison de 6 fois la dose préconisée en thérapeutique, soit 36 comprimés pour 70 kg, et ceci par voie orale à l'aide d'une sonde œsophagienne, en suspension de 1/5^e de comprimé par ml dans la gomme adragante à 1 p. 100.

Cette administration est effectuée au temps zéro, 10 minutes sont ensuite utilisées pour l'anesthésie, la dissection du septum et l'introduction de l'animal dans la chambre de mesure du spectrophotomètre.

La première mesure est effectuée à la 15^e minute. Nous la prenons pour témoin, vu qu'elle correspond au délai dû à l'absorption du produit par le tube digestif.

Les mesures sont effectuées toutes les 5 minutes, jusqu'à la 50^e minute.

III. - *RESULTATS*

Les essais ont porté sur 10 rats « Wistar », de 250 à 350 g.

Les résultats moyens figurent sur le tracé ci-avant et sont détaillés dans le tableau en annexe.

Entre la 15^e et la 30^e minute qui suit l'ingestion du C 147 A. la densité optique moyenne passe de 1.753 à 2.183. ce qui traduit une vasodilatation marquée.

IV. - *CONCLUSION*

L'action vasodilatatrice du C 147 A a été testée à l'aide d'une méthode originale sur le septum nasal de rat.

Une intense vasodilatation est décelée de la 15^e à la 30^e minute qui suit l'ingestion du C 147 A. cette action se poursuit ensuite de façon plus modérée.

Cet effet vasodilatateur est attribuable à la papavérine et à l'acide nicotinique.

CONCLUSIONS GÉNÉRALES

L'examen du C 147 A permet de dégager les quelques conclusions suivantes :

— *Du point de vue bibliographique :*

Il s'agit d'une association de produits bien définis, utilisés déjà pour des propriétés connues : anthocyanosides extraits de *vaccinium myrtillus* (puissant facteur vitaminique P), chlorhydrate de papavérine (antispasmodique vasodilatateur), acide nicotinique (vasodilatateur), phénobarbital (sédatif).

— *Du point de vue expérimental :*

L'étude toxicologique du C 147 A nous a conduits à rechercher la D.L. 50 par voie orale et par voie intra-péritonéale chez la souris, la D.L. 50 par voie intra-péritonéale chez le rat, la toxicité à terme pendant 90 jours chez le rat, la tolérance dans les conditions normales d'emploi chez le cobaye, les effets tératogènes chez le rat et le lapin.

Tous ces examens ont donné des résultats que nous avons expliqués, et qui paraissent très satisfaisants.

L'étude pharmacologique du C 147 A nous a permis de mettre en évidence ses propriétés curatives : activité sur la perméabilité capillaire après administration par voie orale chez le lapin, activité antispasmodique sur le duodénum isolé de rat, activité sédatrice sur la motilité spontanée de la souris, action vasodilatatrice sur le septum nasal de rat.

En conclusion, nous estimons que, dans les conditions expérimentales précisées ci-dessus, le C 147 A a donné des résultats très satisfaisants lors des essais de toxicité aiguë et chronique.

Il a présenté, en outre, une activité pharmacologique marquée.

Tous ces faits sont assez rationnels pour justifier son utilisation en thérapeutique où il trouve ses principales indications dans les maladies artérielles secondaires à l'athérome, les suites de thromboses aiguës artérielles et veineuses, les spasmes vasculaires et les atteintes capillaires.

La tolérance parfaite du produit en fait un traitement d'entretien idéal, qui peut être prescrit sans inconvénient pendant de nombreux mois en cures discontinues de préférence.

Vu :

Clermont-Ferrand, le 19 Novembre 1968,

Le Président du Jury,
P. BASTIDE.

Vu et permis d'imprimer :

N° Ph 5/68

Clermont-Ferrand, le 20 Novembre 1968.

Le Doyen,
G. MEYNIEL.

B I B L I O G R A P H I E

1. — ABRAMSON et coll. : *Amer. J. med. Sci.*, 1940, 200, p. 96.
2. — ALFIERI R., SOLE P. : *C.R. Soc. Biol.*, 1964, 158, p. 2.072-2.077.
3. — ALFIERI R., SOLE P. : *C.R. Soc. Biol.*, 1964, 158, p. 2.338-2.341.
4. — ALFIERI R., SOLE P. : *C.R. Soc. Biol.*, Paris, 1966, 160, p. 1.590-1.597.
5. — AMBROSE A.-M., DE EDS F. : *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1947, 90, p. 359, *Fed. Proc.*, 1947, 6, p. 306.
6. — ARNELL O. : *Arch. int. Pharmacod. Ther.*, 1928, 34, p. 227.
7. — ARNOULD G., TRIDON C.-P., SCHMITT G. : *La Vie méd.*, 1960, 1, p. 27.
8. — ARNULF G. : *Presse Med.*, 1959, 67, p. 2.025.
9. — BACHELERIE R. : *Thèse Médecine*, Clermont-Ferrand, 1966.
10. — BACQ, CHEYMOL J. : *Pharmacod. Biochim.*, Masson, 1961, p. 919.
11. — BASTIDE P. : *Rapport d'expertise toxicologique pharmacologique du C 147 A (communication personnelle)*.
12. — BASTIDE P., ROUHER F., TRONCHE P. : *Soc. Ophtal. du Midi de la France*, séance du 31 mars 1968 (à paraître dans *Bull. Soc. Ophtal. Fr.*).
13. — BEAN, SPIES : *J. Amer. Med. Assoc.*, 1940, 114, p. 439.
14. — BEHRENS B. : *Arch. F. Exp. Path. u. Pharm.*, 1929, 140, p. 237.
15. — BEHRENS B., KARBER G. : *Arch. F. Exp. Path. u. Pharm.*, 1935, 177, p. 379.
16. — BELLEOUD, LELUAN, BOYER : *Rev. Méd. Aéron. Spat.*, 1967, 6, 23, p. 5-10.
17. — BELLEOUD, LELUAN, BOYER : *Rev. Méd. Aéron. Spat.*, 1966, 5, 18, p. 45-50.
18. — BIETTI G.-B. : *Rapport d'Expertise clinique*, 19 janvier 1965.
19. — BOISSIER J.-R. : *Actual. Pharmacol.*, 1959, 12, p. 1-69.
20. — BOULANGER P. : *Exp. Ann. Bioch. Méd.*, 1944, 4, p. 169-190.
21. — BOURGUIGNON A. : *Sem. Hôp.*, Paris, 1951, n° 8, p. 1.236.
22. — BREST N. : *Rev. Méd. Fr.*, 1959, 9, p. 495.

23. — CACHIN M., BEAUMONT J.-L. : *Sem. Hôp. Paris*, 1951, 23, p. 977.
24. — CHARLIER R., HOSSLET A., COLOT M. : *Arch. Int. Physiol. Bioch.*, 1963, 71, p. 1-45.
25. — CHARONNAT R., CHEVILLARD L., GIONO H., HARISPE Mme, HARISPE J.-V. : *Ann. Pharm. Fr.*, 1948, 6, n° 11-12, p. 489.
26. — CHARONNAT R., CHEVILLARD L., GIONO H., HARISPE Mme, HARISPE J.-V. : *Ann. Pharm. Fr.*, 1948, 6, n° 11-12, p. 490.
27. — CHARONNAT R., CHEVILLARD L., GIONO H., HARISPE Mme, HARISPE J.-V. : *Ann. Pharm. Fr.*, 1948, 6, n° 11-12, p. 493.
28. — CHEVANCE L.-G., BASTIDE P., VAUDELEAU J. : *Acta Laryngologica*, 1965, 60, p. 539-550 ; *Arch. Intern. Pharmacod. Ther.*, 1966, 160, p. 173-179.
29. — CHEVILLARD L., CHARONNAT R., GIONO H. : *C.R. Soc. Biol.*, 1949, 143, n° 11-12, p. 749.
30. — CHEVILLARD L., CHARONNAT R., GIONO H. : *Presse Méd.*, 1951, 59, p. 107. (XVIII^e Congrès international de Physiologie, Copenhague).
31. — CHEYMOL J. : *Thérapie*, 1963, 18, p. 15-18.
32. — COHEN E. : *Arch. int. Pharm. Thé.*, 1931, 40, p. 225 ; *Bull. Sci. Pharmacol.*, 1932, 39, p. 626.
33. — CONDORELLI L. : *Thérapie*, 1954, 9, p. 674.
34. — COSSA P. : *Presse Méd.*, 1953, 61, p. 684 ; 1960, 53, p. 2.027.
35. — COTEREAU H.-Y. : *Maloine Ed., Paris*, 1947.
36. — CUVELIER R., TERRASSE J., DERYCKE C., ANDRAUD G. : *Sem. Hôp.*, Paris, (Pathologie et Biologie). - (A paraître).
37. — DELORE P. : *Rev. Fr. Gérontol.*, 1959, 4, p. 369.
38. — DE MORSIER G., TISSOT R. : XXXI^e Congrès Fr. Méd., 1957.
39. — DEMURE G. : *Thèse Médecine*, Clermont-Ferrand. 1964.
40. — DHERMY P. : *Bull. Méd.*, 1950, 17, p. 381.
41. — DUMAS J. : *Les Animaux de Laboratoire*, Flammarion, p. 64.
42. — FABIANEK J. : *Ann. Nutrit. Alim.*, 1961, 15, p. 67-102.
43. — FAIRBAIRN J.-W. : *Acad. Press.*, 1959.
44. — FRILEUX Cl. : *Gaz. Méd. Fr.*, 1956, 63, p. 407.
45. — FURTADO D., MOUTINHO M., CHICORRO V., FERREIRA M. : *Schweiz. Arch. Neurol. Psychr.*, 1949, 44, p. 83.
46. — GALLI A. : C 116 C Expertise toxicologique et pharmacologique.
47. — GALLI A. : C 116 D Expertise toxicologique et pharmacologique.
48. — GALLOIS J. : *Soc. Opht. Paris*, 1943, 4, 10, 11 ; 1, 2, 1944 ; 3, 6, 1945 ; *Arch. Opht.*, 1945, n° 2 ; *Soc. Fr. Cardiol.*, 1946, 3 ; *Soc. Fr. Opht.*, 1946, 5.
49. — GIL Del RIO D.-E. : *Arch. Soc. Oftal. hisp.-amer.*, 1966, 26, p. 969-979.
50. — GIUFFRIDA E. : *Presse Méd.*, 1949, n° 14, p. 186. (XLVI^e Congrès Français d'Oto-Rhino-Laryngologie, Paris, 1948, 18-23 octobre).
51. — GIUSA W., PRATO M. : *Acta Vitam. Ital.*, 1949, 3, n° 4, p. 168.
52. — GLORIA E., PERLA A. : *Ann. Ottal.*, 1966, 92, 8, p. 595-607.
53. — GOLDLEWSKI S., GUIDET M. : *Feuillets Praticien*, 1959, 187, p. 307.
54. — GRUBER : *J. Pharm. Exp. Ther.*, 1928, 33, p. 201.
55. — HOFFER et STEPHEN (1955) in GOLDNER M.-G., VALLAN L.-E. : *Amer. J. Med. Sci.*, 1958, 236, p. 341.

56. — IMPENS, COMBEMALE et PECHEUX en 1913 (*in* LEBEAU et JANOT) : *Traité Pharm. Chim.*, 1955, 3, p. 1.593.
57. — JAYLE G.-E., AUBRY M. et coll. : *Ann. Oculist.*, Paris, 1965, 198, 6, p. 556-562.
58. — JAYLE G.-E. : *C 116 C Expertise clinique*.
59. — JAYLE G.-E., AUBERT L. : *Thérapie*, 1964, 19, 1, p. 171-185.
60. — JELINEK V., ZIKMUND E. : *C.R. Soc. Biol.*, 1948, n^{os} 15-16, p. 1.044.
61. — JOUVE A., BOURDE C., MUSELIER M. : *Soc. Fr. Cardiol.*, 17 déc. 1950.
62. — KARBER G. : *Arch. F. Path. u. Pharm.*, 1931, 162, p. 480.
63. — KARLI P. : *Ann. Histochem.*, 1957, 2, p. 34.-40.
64. — KOPPANYI, LINEGAR, DILLE : *J. Pharm. exp. Ther.*, 1935, 54, p. 62.
65. — KOPPANYI, MURPHY, KROP : *Arch. int. Pharm. Ther.*, 1933, 46, p. 76.
66. — LAVOLLAY J., NEUMANN J. : *Exp. Ann. Biochim. Méd.*, 1949, 10, p. 59-75 ; *Traité de Biochimie générale*, Masson Ed., Paris, 1962, 2, f.l., p. 349-370.
67. — LEQUIME J., CAMMAERTS P., GOKSEL F., JONNART L. : *Arch. Mal. Cœur Vaiss. Fr.*, 1951, 44, n^o 3, p. 226.
68. — MAGNUS : *Arch. f. Physiol.*, 1904, 102, p. 123, 349.
69. — MAYONNADE G. : *Entretiens de Bichat, Thérapeutique*, 1959.
70. — MELVILLE : *J. Pharm. exp. Ther.*, 1939, 66, p. 107.
71. — MERCIER A., PERDRIEL G. : *Bull. Soc. Ophtal. Fr.*, 1965, 65, p. 1.049-1.052.
72. — MERCIER A., PERDRIEL G., CARVES H. : *Rapport d'Expertise clinique*, juin 1964, et *Rev. Méd. aéronaut.*, 1965, 4, 13, p. 57-58.
73. — MERCK INDEX : 8^e édition.
74. — MERLEN J.-F., COGET J. : « *Etude clinique d'un nouvel agent de protection vasculaire : le C 116 D, composé d'anthocyanosides extraits de vacinium myrtillus* ». - « *Revue Phlébologie* », 1968, 2, p. 221-227.
75. — MOUTINHO M. : *Sem. Hôp.*, Paris, 1951, 1, p. 42.
76. — MULINOS M.-G. : *Amer. J. Med. Sci.*, 1939, 197, p. 793.
77. — N... : « *Les Anthocyanosides* », Laboratoires CHIBRET, Clermont-Ferrand, 1963.
78. — N... : « *Pourpranyl* », *Revue CHIBRET*, 1964, n^o 42.
79. — N... : « *Pourpranyl, Difrarel* », *Revue CHIBRET*, 1964, n^o 42 bis.
80. — N... : Brevet (France) n^o 1.300.869, brevets spéciaux de médicaments n^o 1.369 M, 2.881 M et 5.097 M. - Brevet U.S.A. n^o 3.254.000.
81. — PARNITZKE K.-H., HABENICHT J. : *Z. ges. inn. Med. Grenzgeb., Dtsch.*, 1950, 5, n^o 23-24, p. 712.
82. — PARROT J.-L. : *J. Physiol.*, 1952, 44, p. 143.
83. — PERDRIEL G., MERCIER A. : *Aerospace med. Assoc. N.Y.*, 1965.
84. — PITAVY J. : *Thèse de Médecine*, Clermont-Ferrand, 1967.
85. — POURRAT H., TRONCHE P. Mme POURRAT A. : *Bull. Soc. Chim.*, 1966, 6, p. 1.918-1920.
86. — POURRAT H., BASTIDE P., DORIER P., Mme POURRAT A., TRONCHE P. : *Chim. Thé.*, 1967, 1, 1, p. 33-38.
87. — RICORDEAU G. : *Rev. Praticien*, 1959, 29, p. 3.135.
88. — ROMEUF J.C. : *Thèse Médecine*, Clermont-Ferrand, 1967.

- 89. — ROUHER F. : *C 116 C Expertise clinique*.
 - 90. — ROUHER F., SOLE P. : *Ann. méd. accidents trafic*, 1965, 3-4.
 - 91. — SCIALDONE D : *Ann. Ottal.*, 1966, 92, 1, p. 43-51.
 - 92. — SEVIN R., CUENDET J.-F. : *Ophthalmologica, Basel*, 1966, 152, p. 109-117.
 - 93. — TAYEAU F. : *Exp. Sc. Fr.*, Paris 1954 ; *Actual. Biol.*, 1954, 1, p. 635.
 - 94. — TERRASSE J. : *Rapport d'Expertise clinique*, 23 février 1963.
 - 95. — TERRASSE J., MOINADE S. : *Presse Méd.*, 1964, 72, 7, p. 397-400.
 - 96. — TERRASSE J., MOINADE S., DEMURE G. : « *Angéiologie* ».
(A paraître).
 - 97. — THOMAS C., BARISAIN-MONROSE P. : *Bull. Soc. Ophthal. Fr.*, 1965, 65,
p. 212-217.
 - 98. — TRONCHE P., BASTIDE P., KOMOR J. : *C.R. Soc. Biol.*, 1967, 161,
p. 2.473.
 - 99. — TRONCHE P., BASTIDE P., KOMOR J. : *C.R. Soc. Biol.*, 1967, 161,
p. 1.995.
 - 100. — UNGAR : *C.R. Soc. Biol.*, 1934, 117, p. 572.
 - 101. — VANGEMUCHTEN P., LAVENNE F. : *XXXI^e Congrès Fr. Méd.*, 1957.
 - 102. — VILLARET, JUSTIN-BESANÇON, VEXENAT : *C.R. Soc. Biol.*, 1929,
100, p. 309.
 - 103. — VOLPI U., BERTONI G. : *Ann. Ottal.*, 1964, 90, 9, p. 492-498.
-

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION	15
RECHERCHES BIBLIOGRAPHIQUES	17
RECHERCHES EXPERIMENTALES	39
A) ETUDE TOXICOLOGIQUE :	
1) Détermination de la toxicité aiguë	43
a) Recherche de la dose léthale 50 <i>per os</i> chez la souris ;	
b) Recherche de la dose léthale 50 I.P. chez la souris ;	
c) Recherche de la dose léthale 50 I.P. chez le rat.	
2) Détermination de la toxicité à terme durant trois mois, après administration <i>per os</i> chez le rat (animaux des deux sexes, avec deux doses différentes pour chaque lot de chaque sexe)	49
3) Détermination de la tolérance dans les conditions normales d'emploi, chez le cobaye, durant 45 jours	61
4) Recherche des effets tératogènes chez le lapin et chez le rat	67
B) ETUDE PHARMACOLOGIQUE :	
1) Mise en évidence de l'activité de la préparation C 147 A sur la perméabilité capillaire	73
2) Mise en évidence de l'activité antispasmodique de la préparation C 147 A, attribuable à la papavérine	81

3) Mise en évidence de l'activité sédatrice de la préparation C 147 A, attribuable au phénobarbital	85
4) Mise en évidence de l'activité vasodilatatrice de la préparation C 147 A, attribuable à la papavérine et à l'acide nicotinique	89
CONCLUSIONS GENERALES	93
BIBLIOGRAPHIE	95

